

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

под редакцией профессора М.Р. Конорева

Витебск 2020

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК**

**КУРС ЛЕКЦИЙ
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**ПОСОБИЕ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ 6 КУРСА
ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА**

под редакцией профессора М.Р. Конорева

**Рекомендовано Учебно-методическим объединением по высшему
медицинскому, фармацевтическому образованию в качестве учебно-
методического пособия для студентов учреждений высшего образования,
обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»**

Витебск, 2020

УДК 615.03(042.4)
ББК 52.81я73
К-93

Рецензенты:

Кафедра клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой - Хапалюк А.В., доктор медицинских наук, профессор)

Михайлова Е.И., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, доктор медицинских наук, профессор, учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Конорев, М.Р.

К-93 Курс лекций по клинической фармакологии: пособие / М.Р. Конорев, О.В. Курлюк, Т.М. Соболенко, Н.Р. Прокошина, О.П. Дорожжина, А.В. Акуленок, Т.Н. Головина (под ред. М.Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2020. – 382 с.

ISBN 978-985-466-989-2

Пособие составлено в соответствии с программой по клинической фармакологии для студентов лечебных факультетов высших учебных медицинских заведений (Минск, 2018) и предназначено для подготовки к практическим занятиям. Вместе с типовой и учебной программами, методическими разработками для студентов и преподавателей, ситуационными задачами, тестами для проведения зачета, обязательной и дополнительной литературой, учебно-методическим обеспечением контролируемой самостоятельной работы, пособие составляет единый учебно-методический комплекс по клинической фармакологии, позволяющий студенту освоить весь программный материал путем интеграции самостоятельных, лекционных и практических занятий. В пособие входят разработанные на кафедре общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров темы лекций и практических занятий по клинической фармакологии, тесты для самоконтроля, список обязательных лекарственных средств, карта экспертной оценки проведенной фармакотерапии, перечень рекомендуемой литературы. Пособие по клинической фармакологии предназначено для студентов 6 курса лечебного факультета, а также может быть использовано в практической деятельности клинических ординаторов, магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, врачей-интернов, врачей общей практики, терапевтов.

УДК 615.03(042.4)
ББК 52.81я73

ISBN 978-985-466-989-2

© Конорев М.Р., Курлюк О.В.,
Соболенко Т.М., Прокошина Н.Р.,
Дорожжина О.П., Акуленок А.В.,
Головина Т.Н., 2020
© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2020

Содержание

Список сокращений	4
Предисловие	6
Раздел I. Общие вопросы клинической фармакологии	7
Глава 1. Цели и задачи учебной дисциплины «Клиническая фармакология». Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств. Лекарственные взаимодействия. Основы доказательной медицины. Правила выписывания и отпуска лекарственных средств. <i>Конорев М.Р.</i>	7
Глава 2. Нежелательные и побочные реакции на лекарственные средства. Оригинальные и генерические лекарственные средства. Клинические испытания и государственная регламентация лекарственных средств. Виды эквивалентности лекарственных средств. <i>Конорев М.Р.</i>	25
Глава 3. Возрастные аспекты клинической фармакологии. Принципы применения лекарственных средств у женщин в период беременности и лактации. <i>Конорев М.Р.</i>	35
Раздел II. Частные вопросы клинической фармакологии	46
Глава 4. Клиническая фармакология противоаллергических лекарственных средств. Лекарственные средства и рецепторы. Анафилаксия, лекарственный анафилактический шок. Догоспитальный и госпитальный этапы оказания экстренной медицинской помощи. <i>Соболенко Т.М.</i>	46
Глава 5. Клиническая фармакология антибактериальных лекарственных средств. Основы проведения рациональной антибиотикотерапии. <i>Конорев М.Р., Головина Т.Н.</i>	70
Глава 6. Клиническая фармакология противовирусных и противогрибковых лекарственных средств. Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций. <i>Конорев М.Р., Головина Т.Н.</i>	78
Глава 7. Клиническая фармакология стероидных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, наркотических анальгетиков. <i>Курлюк О.В.</i>	102
Глава 8. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания. <i>Соболенко Т.М.</i>	156
Глава 9. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в кардиологии. <i>Прокошина Н.Р., Дорожкина О.П., Курлюк О.В.</i>	194
Глава 10. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в гастроэнтерологии. <i>Конорев М.Р.</i>	282
Глава 11. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза. Клиническая фармакология противоанемических лекарственных средств. <i>Акуленок А.В.</i>	321
Глава 12. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения сахарного диабета 2 типа и заболеваний щитовидной железы. <i>Конорев М.Р.</i>	366
Карта экспертной оценки проведенной фармакотерапии	378
Список лекарственных средств для выписывания рецептов	379
Литература	381

Список сокращений

АГТ-II R ₁	ангиотензин-2 рецептор 1
АК	антагонисты кальция
АМЛС	антимикробные лекарственные средства
БА	бронхиальная астма
БАД	биологические активные добавки
БИМ	безболевого ишемия миокарда
ВС	внезапная смерть
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМ	гладкая мускулатура (гладкие мышцы)
ГП IIб/ IIIа	гликопротеидные рецепторы на тромбоцитах для неактивного про- тромбина и активного тромбопластина
ГЭБ	гематоэнцефалитический барьер
ГЛС	гиполипидемические ЛС
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАИ	дозированные аэрозольные ингаляторы
ДГПЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИДН	изосорбит динитрат
ИЛ	интерлейкин
ИМН	изосорбит мононитрат
ИПП	ингибитор протонной помпы
ЕОК	европейская ассоциация кардиологов
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КФ	клиническая фармакология
ЛС	лекарственное средство
МНН	международное непатентованное название ЛС
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПА	антикоагулянты непрямого действия
НПВС	нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
ОА	остеоартрит (остеоартроз)
ОКС	острый коронарный синдром
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПД	потенциал действия
ПР	побочные (нежелательные) реакции
ПСБ	пенициллинсвязывающий белок
ПР	побочные реакции
РП	рефрактерный период
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СГП	синегнойная палочка
СД	сахарный диабет
СНС	симпатическая нервная система
ССК	свертывающая система крови
ТГ	триглицериды
УО	ударный объем
ФД	фармакодинамика
ФК	фармакокинетика
ФП	фибрилляция предсердий
ФХ	фторхинолоны

ФНО α	фактор некроза опухолей
ФТ	фармакотерапия
ФВД	функция внешнего дыхания
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ	циклооксигеназа
anti-LT	антилейкотриеновые ЛС
β_2 -АР	β_2 -адренорецепторы
β -АБ	β -адреноблокаторы
D, S, H	допамин-, серотонин-, гистаминэргические рецепторы
LABA	длительнодействующие агонисты β_2 -АР
MRSA	метициллинрезистентные штаммы стафилококка
NO	оксид азота
SABA	короткого действия агонисты β_2 -АР бронхов

Предисловие

Учебно-методическое пособие составлено в соответствии с программой по клинической фармакологии для студентов лечебных факультетов высших учебных медицинских заведений (Минск, 2018) и предназначено для подготовки к практическим занятиям.

Учебно-методическое пособие состоит из двух разделов. В первом разделе представлены общие вопросы клинической фармакологии, позволяющие студенту в короткий срок повторить основные термины и понятия клинической фармакологии, фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, основы доказательной медицины, правила выписывания и отпуска лекарственных средств, возрастные аспекты клинической фармакологии, принципы применения лекарственных средств у женщин в период беременности и лактации. Во втором разделе подробно изложены вопросы по частным разделам клинической фармакологии, которые полностью соответствуют темам лекций и практических занятий на 6 курсе лечебного факультета.

Цель данного учебно-методического пособия – обучить студентов правилам выбора лекарственных средств для проведения индивидуальной фармакотерапии. Правильный выбор лекарственной терапии основывается на данных эффективности, безопасности и доступности лекарственных средств. Для этого в каждой главе второго раздела пособия приведены данные по фармакокинетики и фармакодинамике основных групп лекарственных средств, их изменения при нарушении функции органов и систем организма человека, взаимодействие и побочные реакции основных групп лекарственных средств. Также приведены показания и противопоказания к применению основных групп лекарственных средств. Данные, приведенные в каждой главе, основаны на принципах доказательной медицины. В конце учебно-методического пособия приведена карта экспертной оценки проведенной фармакотерапии, список лекарственных средств для выписывания рецептов, перечень рекомендуемой литературы. Объем учебно-методического пособия составляет 382 страницы печатного текста, включая 114 таблиц 43 рисунка и 4 схемы.

Вместе с типовой и учебной программами, методическими разработками для студентов и преподавателей, ситуационными задачами, тестами для проведения зачета, обязательной и дополнительной литературой, учебно-методическим обеспечением контролируемой самостоятельной работы студентов, учебно-методическое пособие составляет единый учебно-методический комплекс по клинической фармакологии, позволяющий студенту освоить весь программный материал путем интеграции самостоятельных, лекционных и практических занятий. Учебно-методическое пособие предназначено для студентов 6 курса лечебного факультета. В него входят разработанные на кафедре общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовке кадров темы лекций и практических занятий, список обязательных лекарственных средств, карта экспертной оценки проведенной фармакотерапии, перечень рекомендуемой литературы. Учебно-методическое пособие также может быть использовано в практической деятельности клинических ординаторов, магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, врачей-интернов, врачей общей практики, терапевтов.

Раздел I

Общие вопросы клинической фармакологии

Глава 1

Цели и задачи учебной дисциплины «Клиническая фармакология». Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств. Лекарственные взаимодействия. Основы доказательной медицины. Правила выписывания и отпуска лекарственных средств

Клиническая фармакология (КФ) - наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) применительно к человеку (технический доклад ВОЗ, 1971 №446, с.8).

Цель КФ - оптимизировать лекарственную терапию человека, т.е. сделать ее максимально эффективной и безопасной.

Клиническая фармакология – совокупность принципов, которые лежат в основе назначения медикаментозного лечения. Терапия – есть сам процесс лечения.

Клиническая фармакология подразумевает взаимодействия между пациентом и лекарственным средством. Для этого необходимо знать профиль пациента и профиль лекарственного средства.

Профиль пациента:

- Возраст
- Масса
- Пол
- Расовая принадлежность
- Склонность к аллергии
- История курения
- История употребления алкоголя
- Беременность/кормление грудью
- Какие лекарственные средства принимает
- Уровень интеллекта (образование)

Профиль ЛС:

- Название ЛС (непатентованное)
- Класс / терапевтическая категория
- Действие
- Фармакокинетика
- Показания к применению
- Противопоказания / меры предосторожности
- Взаимодействие с другими ЛС
- Побочное действие
- Режим приема / дозы ЛС
- Мониторинг
- Передозировка (симптомы, лечение)

Клиническая фармакология учит основам выбора лекарственного средства и режима его приема применительно к конкретному пациенту.

Объекты изучения клинической фармакологии.

Фармацевтический процесс – высвобождение активного вещества из наполнителя и его поступление в организм пациента;

Фармакокинетический процесс – поступление ЛС в область его действия (к рецепторам, ферментам, субклеточным структурам);

Фармакодинамический процесс – реализация определенного фармакологического эффекта – терапевтически значимого желательного и/или нежелательного;

Терапевтический процесс – переход фармакологического эффекта в соответствующее терапевтическое действие.

Основные разделы клинической фармакологии.

Клиническая фармакокинетика – изучает перемещение в организме человека ЛС при его введении и выведении.

Молекулярная фармакокинетика – изучает распределение ЛС в клетках и их взаимодействие с клеточной стенкой и субклеточными структурами.

Клиническая фармакодинамика – изучает эффекты и механизмы действия лекарственного средства.

Фармакогенетика – изучает роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС.

Фармакоэкономика – оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем их практическом применении.

Фармакоэпидемиология – изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей с целью обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС.

Задачи клинической фармакологии:

- Обеспечение научной базы для проведения клинических исследований новых ЛС, экспертизы новых и генерических ЛС, выявления новых эффектов и областей применения уже существующих ЛС;
- Разработка новых схем и способов применения ЛС;
- Участие в регулировании рынка ЛС и медицинских услуг;
- Участие в создании формуляров ЛС; оптимизация фармакотерапии в отдельных лечебных учреждениях;
- Комплексная оценка безопасности ЛС;
- Оценка экономических и социальных результатов использования ЛС;
- Создание рекомендаций по клинической практике.

Основные способы решения задач:

- Клинические исследования;
- Фармакоэкономические исследования;
- Фармакоэпидемиологические исследования;
- Фармакокинетические исследования;
- Гено- и фенотипирование пациентов.

Основные понятия клинической фармакологии.

Лекарственное средство – одно или несколько лекарственных веществ, разрешенных в установленном порядке для практического применения с целью лечения, профилактики, диагностики заболеваний у человека и животных, а также для применения с целью контрацепции.

Фармакологическое средство – вещество с установленной биологической активностью, которое может быть или является предметом клинических испытаний.

Для обозначения ЛС применяются два вида названий:

а) международное непатентованное название (МНН, INN) – название, которое выдается лекарственному средству специальным комитетом ВОЗ или национальным фармакопейным комитетом.

б) торговое или фирменное (патентованное) название – торговая марка, которая присваивается конкретному лекарственному средству фирмой производителем. Является коммерческой собственностью фармацевтической фирмы.

В зависимости от производителя выделяют брендовые и генерические лекарственные средства.

Бренды (оригинальные, инновационные ЛС) – лекарственные средства, которые производятся фирмой разработчиком, т.е. фармацевтическим концерном, который открыл данное ЛС и провел все стадии его изучения.

Генерики (дженерики, генерические лекарственные средства) – производятся фармацевтическим концерном по лицензии фирмы-владельца или после того, как срок патента на ЛС истек.

Фармакологическая терапия (фармакотерапия) – интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении лекарственных средств.

Эффективная фармакотерапия базируется:

- на точном диагнозе;
- на знании патогенетических основ заболевания;
- на данных клинической фармакологии (фармакокинетики и фармакодинамики

ЛС).

Виды фармакотерапии:

Этиотропная терапия – направлена на ликвидацию причины болезни.

Патогенетическая терапия – направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни.

Симптоматическая терапия – направлена на устранение или уменьшение отдельных проявлений (симптомов) болезни.

Заместительная терапия проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ.

Профилактическая терапия направлена на предупреждения развития заболеваний.

Клинические аспекты фармакодинамики.

Фармакодинамика – раздел клинической фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств (желаемых и побочных) и механизмы их развития.

Сущность понятия: «Фармакодинамика – это все то, что делает лекарственное средство в организме».

Механизм действия ЛС:

- Воздействие на специфические рецепторы. Пример: β -адреноблокаторы;
- Биохимическое действие (влияние на активность ферментов). Пример: нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы фермента циклооксигеназы, снижают выработку простагландинов, что приводит к противовоспалительному эффекту;
- Физическое действие на мембранные ионные каналы (влияние на перенос ионов через клеточную мембрану). Пример: антиаритмические ЛС I, III и IV классов;
- Прямое химическое действие (химическая реакция нейтрализации соляной кислоты в желудке). Пример: кальция карбонат, алюминия гидроксид, магния гидроксид и другие антациды;
- Прямое цитотоксическое воздействие (ЛС, которые обладают избирательной токсичностью в отношении микроорганизмов и опухолевых клеток). Пример: химиотерапевтические средства, которые подавляют жизнедеятельность инфекционных агентов (антимикробная химиотерапия) или опухолевых клеток (противораковая или противоопухолевая терапия);

Воздействие на специфические рецепторы.

Рецептор – это специфическая макромолекула (чаще белок), с которой может связываться специфическая группа лекарств или естественные вещества (нейромедиаторы и гормоны). Агонист – вещество, которое стимулирует или активирует рецептор и вызывает определенный эффект (например, допамин – агонист β_1 -адренорецепторов). Полный агонист вызывает максимальный фармакологический эффект при стимуляции рецептора. Частичный агонист вызывает фармакологический эффект меньше максимального независимо от вводимой дозы, но при этом предотвращает любую его дальнейшую

стимуляцию естественным агонистом (например, пиндолол – частичный агонист β_1 -адренорецепторов). Антагонист – блокирует действие агониста, но сам не вызывает никакого эффекта (например, фамотидин – антагонист H_2 -рецепторов гистамина). Количество рецепторов на поверхности клеток и их чувствительность непостоянны, неодинаковы и зависят от многих факторов.

Влияние на активность ферментов.

ЛС могут стимулировать или ингибировать ферменты (Na^+ - K^+ -АТФ-аза, ЦОГ, АПФ и др.), взаимодействуя с ними с разной силой, обратимо или необратимо, что характеризует выраженность и продолжительность фармакологического эффекта (дигоксин, НПВС, иАПФ и др.).

Физико-химическое действие на мембраны клеток.

ЛС изменяют трансмембранный электрический потенциал вследствие влияния на трансмембранный транспорт ионов (натрия, кальция, калия) через мембранные каналы (антиаритмические ЛС, антагонисты «медленных» кальциевых каналов и др.).

Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.

ЛС непосредственно взаимодействуют с небольшими молекулами внутри клеток или внутриклеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток (гибель, нарушение роста или деления клеток). К таким ЛС относятся противоопухолевые ЛС (цитостатики) и антимикробные ЛС.

Действие ЛС может быть не связано с изменением функции клеток.

Прямое химическое взаимодействие.

Некоторые ЛС оказывают эффекты, не изменяя клеточную функцию и не связываясь с рецепторами. Например, большинство антацидов уменьшают желудочную кислотность через простые химические реакции. Антацидные ЛС – основания, которые при химическом взаимодействии с кислотами, образуют нейтральные соли. Другой пример – действие холестирамина (секвестранта желчных кислот) основано на связывании желчных кислот в ЖКТ.

Избирательность действия ЛС.

ЛС с низкой избирательностью действия:

ЛС с низкой избирательностью действия оказывают влияние на многие ткани, органы, системы, вызывая большое число побочных реакций.

ЛС с относительно высокой избирательностью действия:

Чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше переносится и вызывает меньше нежелательных эффектов.

Избирательность действия ЛС зависит от дозы: чем выше доза, тем менее избирательным оно становится.

Дозы лекарственных средств.

Разовая доза – количество ЛС на один прием;

Средняя терапевтическая доза – доза ЛС, наиболее часто используемая в практике;

Поддерживающая доза – доза, необходимая для поддержания терапевтической концентрации ЛС в крови;

Суточная доза – количество ЛС применяемое в течение суток;

Курсовая доза – доза ЛС на курс лечения;

Пороговая (минимально действующая) доза – минимальная доза, в которой ЛС проявляет фармакотерапевтическую активность;

Высшая разовая терапевтическая доза – доза ЛС, применяемая при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы;

Токсическая доза – доза, в которой ЛС вызывает опасные для организма токсические эффекты.

Эффекты лекарственных средств при повторном применении.

Толерантность (привыкание) – при этом эффективность фармакотерапии снижается.

Тахифилаксия – вариант возникновения быстрой толерантности.

Относительная толерантность – обычно развивается при изменении фармакокинетики ЛС, вследствие чего снижается концентрация ЛС в плазме крови.

Абсолютная толерантность – является результатом изменения его действия на уровне клетки.

Лекарственная зависимость.

Синдром отмены – возникает при внезапном прекращении приема ЛС в следующих случаях:

- при прекращении обычной патогенетической терапии;
- при прекращении приема ЛС, которые могут вызвать синдром абстиненции;
- при прекращении приема ЛС, аналоги которых вырабатываются в организме.

Синдром «рикошета» - разновидность синдрома отмены.

Кумуляция – это явление, протекающее с усилением фармакологического действия ЛС и возникающее за счет накопления или количества самого вещества (материальная кумуляция) или его эффектов (функциональная кумуляция).

Лекарственная аллергия – развивается на фоне предварительной сенсибилизации организма лекарством-антигеном.

Факторы, определяющие индивидуальную чувствительность к ЛС:

- Возраст;
- Пол;
- Масса тела;
- Состояние ЖКТ; кровообращения; функции почек; функции печени;
- Пути введения;
- Состав и количество пищи;
- Скорость метаболизма;
- Одновременное применение других ЛС.

Критерии клинической эффективности ЛС.

Тактическая оценка эффективности действия ЛС – критерии устанавливаются по непосредственному фармакологическому эффекту ЛС: клинические; лабораторные; инструментальные; переносимость ЛС.

Стратегическая оценка эффективности действия ЛС – определяется отдаленными результатами фармакотерапии:

Влияние на течение заболевания и прогноз;

Развитие осложнений;

Увеличение продолжительности жизни;

Летальность.

Качество жизни как критерий оценки действия ЛС.

Качество жизни – это совокупность параметров, отражающих изменение течения жизни, включающих физическое состояние, психологическое, социальное и духовное благополучие, в том числе социальные отношения и функциональные способности.

Качество жизни - интегральный показатель, включающий:

- Функциональное состояние (работоспособность и т.д.);
- Симптомы, связанные с заболеванием и/или его лечением (боль, одышка, побочные эффекты ЛС – тошнота, сухость во рту, отеки и т.д.);
- Психическое состояние (депрессия или возбуждение);
- Социальная активность (половая функция, удовлетворенность медицинской помощью и т.д.).

Клинические аспекты фармакокинетики.

Фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма.

Сущность понятия: «Фармакокинетика – это все то, что делает организм с лекарственным веществом».

Клиническое значение фармакокинетики:

- Данные ФК позволяют определять дозу, оптимальный путь введения, режим применения ЛС и длительность лечения.
- Регулярный контроль содержания ЛС в биологических средах (лекарственный мониторинг) позволяет своевременно вносить необходимые поправки в схему лечения.
- ФК имеет значение в случаях неэффективного лечения или плохой переносимости ЛС.
- Фармакокинетические исследования необходимы при проведении ФТ у пациентов с заболеваниями печени и почек.
- Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых ЛС, их лекарственных форм, а также при экспериментальных и клинических испытаниях ЛС.

Основные фармакокинетические процессы:

- Освобождение из лекарственной формы;
- Всасывание (абсорбция);
- Распределение;
- Метаболизм;
- Выведение (экскреция).

Основные пути введения ЛС.

Для лучшего запоминания все пути введения ЛС условно можно разделить на две группы. Энтеральные способы введения, через ЖКТ (транsbукальный, сублингвальный, пероральный, ректальный) и парентеральные способы введения, минуя ЖКТ (внутривенный, внутримышечный, подкожный, интратекальный, ингаляционный, интраназальный, трансдермальный, местный).

Применяя различные пути введения можно:

- Обеспечить разную скорость развития эффекта и его различную продолжительность у одного и того же ЛС;
- Значительно увеличить концентрацию ЛС в органе мишени;
- Увеличить системную концентрацию ЛС при внутривенном введении или ректальном применении по сравнению с приемом внутрь (для ЛС с эффектом первого прохождения через печень);
- Уменьшить выраженность нежелательных лекарственных реакций (наружное применение ГКС, парентеральное введение ЛС, раздражающих слизистую оболочку желудка).

Высвобождение ЛС происходит из различных лекарственных форм (ЛФ): раствор, суспензия, капсула, таблетка, таблетка с оболочкой, микросфера, пеллета (микросферы в капсуле), ЛФ с контролируемым высвобождением.

В последнее время стали широко применять лекарственные формы с контролируемым высвобождением.

Достоинства лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- Уменьшение частоты дозирования;
- Увеличение комплаентности;
- Удобство для пациента;
- Высокая стабильность концентрации в плазме крови;
- Высокая стабильность фармакодинамических эффектов.

Разновидности лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- Оральные формы (капсулы, таблетки);
- Накожные формы (пластыри);
- Парентеральные формы (соли, суспензии, имплантаты).

Всасывание – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в системный кровоток.

Механизмы всасывания:

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

Пассивная диффузия:

- Основной механизм (не требует затрат энергии);
- Лучше всасываются жирорастворимые ЛС;
- Тонкая кишка (основной путь);
- Толстая и прямая кишка (дополнительный путь).

Активный транспорт:

- Требует энергетических затрат (обычно против градиента концентрации);
- Кишечник (основной путь);
- Используются транспортеры олигопептидов (РЕРТ1 и РЕРТ2);
- Всасываются ЛС, в химической структуре которых имеются остатки аминокислот (β-лактамы антибиотики, ингибиторы АПФ, валацикловир и др.).

Фильтрация через поры:

- Диаметр поры от 0,7 мкм до 1 мкм;
- «Окно всасывания» находится в тонкой кишке;
- Например, фильтруются через поры фуросемид и атенолол;
- ЛС фильтрующиеся через поры не подходят для выпуска в виде форм с замедленным высвобождением.

Пиноцитоз:

- Механизм всасывания, в процессе которого микроскопические частицы поглощаются клеточной мембраной;
- Не играет важной роли во всасывании ЛС;
- Имеет определенное отношение к захвату макромолекул.

Факторы, влияющие на всасывание ЛС в ЖКТ.

I. Характеристика ЛС:

- время дезинтеграции таблетки;
- время растворения;
- наличие примесей в составе таблетки или оболочке;
- метаболизм ЛС кишечной микрофлорой.

II. Характеристика пациента:

- pH в просвете желудка и кишечника;
- время опорожнения желудка;
- время прохождения пищи через кишечник;
- площадь поверхности ЖКТ;
- заболевания ЖКТ;
- кровоток в кишечнике.

III. Присутствие в ЖКТ других субстанций:

- лекарственные средства;
- ионы;
- пища.

Биодоступность ЛС – часть принятой внутрь дозы ЛС, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате пресистемного метаболизма.

Факторы, влияющие на биодоступность:

- Путь введения;
- Индивидуальные особенности организма пациента, состояние ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек;
- биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства).

Распределение ЛС – это накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма. Степень накопления ЛС в тканях определяет, в конечном счете, выраженность фармакодинамического эффекта.

Объем распределения лекарственного средства (V_d) – это степень его захвата тканями из плазмы крови. Измеряется в литрах или л/кг. При внутривенном введении $V_d = \text{Доза} / C_0$, где C_0 – начальная концентрация ЛС в крови.

Факторы, влияющие на распределение:

- интенсивность регионарного кровотока;
- степень связывания ЛС с белками плазмы крови и тканевыми структурами;
- растворимость ЛС в липидах.

Гидрофильные ЛС хорошо распространяются только во внеклеточном пространстве, но не проникают в органы, ограниченные гистогематическими барьерами.

Липофильные ЛС быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая во внеклеточные и внутриклеточные области.

Распределение ЛС в организме проходит несколько фаз:

I фаза (кровоток): ЛС поступает в орган с хорошим кровоснабжением (почки, легкие, мозг, сердце, печень);

II фаза (связь с белками): с альбумином связываются ЛС-кислоты, с альфа-1-кислым гликопротеином – ЛС-основания. Активностью обладает несвязанная фракция ЛС. Связывание ЛС зависит от концентрации белков. Связывание ЛС является неселективным.

ЛС могут вытесняться из связи с белками, эндогенными веществами и другими ЛС. При вытеснении ЛС из связи с белками происходит увеличение несвязанной фракции ЛС, что приводит к усилению эффекта, повышается риск развития нежелательных реакций. ЛС, характеризующиеся невысокой степенью связывания с белками плазмы (<50%), быстро распределяются в организме и очень скоро дают терапевтический эффект. Данные ЛС быстро элиминируются из организма, поэтому эффект сохраняется не продолжительное время.

ЛС, обладающие высокой степенью связывания с белками плазмы крови (>90%), медленно накапливаются в тканях, долго создают терапевтические концентрации, эффект наступает постепенно; элиминируются медленно, обеспечивая длительное удержание терапевтического эффекта.

Выведение (элиминация) ЛС – процесс удаления ЛС из организма, который включает в себя его нейтрализацию (биотрансформацию или метаболизм) и собственно экскрецию.

Биотрансформация (метаболизм) – процесс химического изменения лекарственного средства в организме. Метаболизм обычно происходит в две фазы.

Реакции I фазы (не синтетические) включают в себя:

- Окисление (микросомы печени);
- Восстановление (микросомы печени);
- Гидролиз;
- Комбинация процессов.

Метаболиты I фазы в большинстве случаев не сильно отличаются по строению от исходного лекарственного средства, но могут иметь абсолютно иной фармакологический эффект.

Реакции II фазы (синтетические - конъюгация) включают в себя:

- Глюкуронизация (микросомы печени)
- Аминоконъюгация;
- Ацетилирование;
- Сульфоконъюгация;
- Метилирование.

Метаболизм II фазы включает присоединение малых эндогенных молекул к исходному лекарственному средству или его метаболиту I фазы, что в подавляющем большинстве случаев приводит к прекращению фармакологической активности. Из конъюгирующих ферментов наиболее исследована система Р-450.

Цитохром Р450 - комплекс, состоящий из белка и железосвязывающей системы порфирина (она родственна по структуре миоглобину и гемоглобину), являющийся частью эндоплазматического ретикулума гепатоцитов - системы мембран, содержащей большое количество липопротеинов. Буква Р в названии цитохрома Р450 происходит от слова «пигмент». Число 450 означает, что железосодержащий энзим, который активно связывает углерода окись, после связывания в редуцированном состоянии при длине волны 450 нм способен к абсорбции. В данном случае железо служит не для связывания и транспорта кислорода, а для его активации. Таким образом, цитохром Р450, связанный с монооксидом углерода, имеет максимум поглощения света при длине волны 450 нм, что и определило его название.

Существует около 250 различных видов цитохрома Р450, которые участвуют не только в метаболизме ЛС, но и в синтезе стероидов, превращении гемоглобина в билирубин, а также выполняют и другие функции. Основной функцией цитохрома Р450 является активация кислорода, что необходимо для первой фазы биотрансформации гидрофобных соединений - реакции оксигенации с образованием гидроксильной группы, образования гидрофильных метаболитов и их элиминации.

В обозначении каждого энзима цитохрома Р450 последовательно фигурирует название семейства (СYP1, СYP2, СYP3), подсемейства (А, В, С, D, Е) и соответствующего порядкового номера, например, 4 в СYP3А4, 6 в СYP2D6 или 19 в СYP2C19. Частота и значимость каждого из ферментов цитохрома Р450 различаются.

В зависимости от способности ЛС влиять на активность микросомальных ферментов их разделяют на 2 типа. Вещества – ингибиторы метаболизма, снижающие активность микросомальных ферментов. Вещества – индукторы метаболизма, повышающие активность микросомальных ферментов.

ЛС, взаимодействующие с тремя основными ферментами цитохром Р-450 представлены в Таблице 1.

Индивидуальную вариабельность метаболизма определяют: генетические факторы; возраст (новорожденные, пожилые); сопутствующие заболевания; влияние других ЛС; насыщение метаболизирующих ферментов (прием алкоголя и др.).

Пример: вариабельность концентрации фенитоина (дифенина) в сыворотке крови от 2,5 до 40 мкг/мл.

Пресистемный метаболизм (эффект «первого прохождения») - метаболизм ЛС в стенке тонкого кишечника и печени после всасывания из ЖКТ до попадания в системный кровоток. Пресистемному метаболизму подвергаются антагонисты кальция, липофильные β-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ. На эффекте первого прохождения основано действие пролекарств (клопидогрел). Он позволяет оценить интенсивность метаболизма ЛС в стенке кишечника и печени, а затем подобрать его дозу в зависимости от функции печени.

Экскреция - процесс выведения из организма лекарственных средств или их метаболитов без дальнейших изменений химической структуры. Экскреция ЛС осуществляется через почки, печень/желчь, кишечник, слюну, кожу, слезы, грудное молоко, выдыхаемый воздух.

Экскреция через почки:

1. Клубочковая фильтрация;
2. Канальцевая реабсорбция: зависит от pH мочи (\uparrow pH мочи \uparrow экскрецию слабых кислот - фенобарбитала, аспирина и др.);
3. Канальцевая секреция: пример – пенициллины, энергозависимый процесс, блокируемый метаболическими ингибиторами (пробенецид, этамид).

Таблица 1 – Лекарственные средства, взаимодействующие с тремя основными ферментами цитохром Р-450

Фермент	Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
CYP3A4	Amiodarone Benzodiazepines Caffeine Ca-Channel blockers Clarithromycin Enalapril Estrogen Fentanyl Lansoprazole Lidocaine Omeprazole Prednisone Statins (R)-Warfarin	Amiodarone Cimetidine Ciprofloxacin Clarithromycin Diltiazem Erythromycin Grapefruit juice Metronidazole Omeprazole Sertraline Verapamil	Carbamazepine Dexamethasone Isoniazid Phenobarbital Phenytoin Prednisone Rifampin
CYP2C19	Clopidogrel Diazepam Lansoprazole (S)-Mephenytoin Omeprazole Pantoprazole Pentamidine Propranolol (R)-Warfarin	Cimetidine Fluoxetine Fluvoxamine Ketoconazole Omeprazole Paroxetine Ticlopidine	Carbamazepine Phenobarbital Prednisone Rifampin
CYP2D6	β -Blockers Codeine Dextromethorphan Flecainide Haloperidol Lidocaine Mexiletine Morphine Omeprazole Phenothiazines Quinidine Tamoxifen Tramadol Tricyclic antidepressants	Amiodarone Bupropion Celecoxib Cimetidine Fluoxetine Fluvoxamine Metoclopramide Methadone Paroxetine Quinidine Ritonavir Sertraline	Carbamazepine Dexamethasone Rifampin Phenobarbital Phenytoin

Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику:

- Фармакогенетика;
- Биологические ритмы;
- Возраст;
- Избирательность действия ЛС;

- Доза и дозовый режим ЛС;
- Лекарственное взаимодействие;
- Алкоголь и курение.

В ряде случаев пациент получает комбинированную терапию.

Цели комбинирования ЛС:

1. Увеличение эффективности и/или активности веществ:
 - сенситизация ($0+1=1,5$);
 - аддитивное действие ($1+1=1,75$);
 - суммация ($1+1=2$);
 - потенцирование ($1+1=3$);
2. Нейтрализация ранее введенных веществ при их передозировке (антагонизм); предупреждение или ликвидация нежелательных явлений и реакций;
3. Борьба с сопутствующей патологией.

При комбинированной терапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие.

Виды взаимодействия ЛС:

- Физико-химическое – (фармацевтическое) возникновение реакции при смешивании лекарственных средств в одном шприце или месте введения.
- Фармакодинамическое – на уровне механизма действия или фармакологических эффектов.
- Фармакокинетическое – на уровне всасывания лекарств, вытеснение друг друга из связи с белками плазмы, изменения биотрансформации и скорости выведения лекарств с желчью или мочой и т.д.

Основы доказательной медицины.

Фармакоэпидемиология – наука, изучающая использование и эффекты (как благоприятные, так и неблагоприятные) лекарственных средств в популяции. Для осуществления таких исследований фармакоэпидемиология использует ресурсы фармакологии и эпидемиологии. Исследования по изучению использования лекарственных средств получили определение ВОЗ в 1977 году как изучение «продаж, распространения, назначения и использования лекарств в обществе, с особым акцентом на проистекающие из этого медицинские, социальные и экономические последствия».

Фармакоэпидемиология обеспечивает представления о следующих аспектах использования и назначения лекарственных средств:

- **паттерн использования:** степень и профиль использования лекарственных средств, тенденции использования и затраты с течением времени;
- **качество использования:** сопоставление практического использования лекарственных средств и национальных рекомендаций или местных формуляров;

Показатели качества могут включать: выбор ЛС, стоимость ЛС, дозирование ЛС, учет лекарственных взаимодействий и побочных эффектов лекарственных средств, учет доли пациентов, обеспокоенных или не обеспокоенных стоимостью и эффективностью лечения.

Детерминанты использования:

- характеристики пользователя (социодемографические параметры и отношения к лекарственным препаратам);
- характеристики лица, назначающего лекарственные средства (специальность, образование и факторы, оказывающие влияние на принятие решений);
- характеристики лекарственных средств (терапевтические возможности и доступность).

Исходы использования: исходы в отношении здоровья (принесенная польза и побочные эффекты) и экономические последствия.

Фармакоэпидемиология основывается на данных экспериментальных исследований, построенных по принципам доказательной медицины.

Доказательная медицина – это применение математических оценок вероятности пользы и риска вреда, получаемых в высококачественных научных исследованиях на выборках пациентов, для принятия клинических решений о диагностике и лечении конкретных пациентов (А. Дональд, Т. Гринхальх).

Принципы доказательной медицины:

- ориентация на клинически значимый результат;
- иерархия степеней (уровней) доказательств.

Доказательная медицина является основой (базой) для принятия клинических решений, но она не отменяет и не заменяет клинические решения.

Виды клинических исследований:

- Исследование «случай – контроль»
- Когортное исследование
- Перекрестное исследование
- Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)

Иерархия доказательств:

- Систематизированный обзор рандомизированных контролируемых клинических исследований;
- Рандомизированное контролируемое клиническое исследование;
- Систематизированный обзор обсервационных исследований;
- Обсервационное исследование;
- Физиологические исследования;
- Несистематизированные клинические наблюдения.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование – основа доказательной медицины. При проведении РКИ сходные по своим характеристикам пациенты случайным образом распределяются в группу воздействия и контроля (плацебо-контроль) и наблюдаются на предмет развития заранее определенных клинических результатов. Как правило, используются методы шифровки распределения групп для минимизации систематических ошибок (метод рандомизации).

Уровни доказательности:

Уровень доказательности А: данные основаны на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов.

Уровень доказательности В: доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или большого количества нерандомизированных исследований.

Уровень доказательности С: соглашение во мнениях экспертов и/или данные немногочисленных исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Класс рекомендаций:

Класс I: доказательство и/или общее согласие того, что полученное лечение или вмешательство благоприятно, полезно, эффективно.

Класс II: доказательства противоречивы и/или существуют противоположные мнения относительно полезности / эффективности данного лечения или вмешательства.

Класс IIa: большинство доказательств / мнений в пользу полезности / эффективности.

Класс IIb: полезность / эффективность не имеет достаточных доказательств или не существует определенного мнения.

Класс III: доказательство и/или общее согласие свидетельствуют о том, что полученное лечение или вмешательство не является полезным / эффективным, и в некоторых случаях может быть вредным.

Правила выписывания и отпуска лекарственных средств.

Рецепт – это письменное обращение врача в аптеку с целью выдачи пациенту лекарственного средства в определенной лекарственной форме с указанием дозы, количества и способа применения. Является предписанием, которое делает врач по приготовлению или отпуску лекарства для конкретного пациента.

В соответствии с действующим в настоящее время постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 сентября 2014 г. № 66 «О внесении изменений и дополнений постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 и от 31 октября 2007 г. № 99» утверждено четыре формы рецептурных бланков.

Выбор формы рецептурного бланка: форма 1 – для прописывания рецептов на лекарственные средства, реализуемые за полную стоимость (бланк белого цвета, Рисунок 1); форма 2 – для прописывания наркотических средств (бланк розового цвета, Рисунок 3); форма 3 – для прописывания психотропных лекарственных средств и средств, обладающих анаболической активностью (бланк желтого цвета, Рисунок 4); бланк льготного рецепта – для прописывания лекарственных средств, выдаваемых бесплатно, в том числе на льготных условиях (бланк синего цвета, Рисунок 5).

Министерство здравоохранения Республики Беларусь		Медицинская документация Форма 1 Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь	
Штамп организации здравоохранения или печать индивидуального предпринимателя		Код организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя	
РЕЦЕПТ ВРАЧА		Дата выписки рецепта врача «___» _____ 20__ г. Рецепт врача действителен с «___» _____ 20__ г.	
Фамилия, инициалы пациента _____ Дата рождения _____ Фамилия, инициалы врача _____			
Rp.:			
Rp.:			
Rp.:			
Подпись врача Личная печать врача			
Рецепт действителен в течение 30 дней, 60 дней (ненужное зачеркнуть)			

Рисунок 1 - Рецептурный бланк формы 1

Основная часть рецепта (элемент 4), содержит ряд указаний, которые касаются: лекарственного средства, его формы выпуска, дозы, требуемого количества лекарственного средства и, по возможности, полных рекомендаций по применению.

- При выписывании рецепта может использоваться как фирменное (патентованное, коммерческое) название лекарственного средства, так и его международное (непатентованное) наименование.
- Количество выписываемого лекарственного средства должно отражать предполагаемую длительность лечения, возможность злоупотребления и развития токсических реакций или передозировки, необходимость повторной встречи с врачом. Необходимо также принять во внимание стандартные дозы, в которых доступно лекарственное средство.
- При первом выписывании лекарственного средства, используемого для лечения хронического заболевания, следует назначить пробное (небольшое) начальное ко-

Первые два элемента рецепта (элемент 1) – это данные об организации здравоохранения, где был выписан данный рецепт: его название, адрес и номер телефона (они отражены как на штампе учреждения, так и закодированы в системе ОКУД). Перед отпуском лекарства провизор должен иметь возможность связаться с автором рецепта (элемент 3) при возникновении каких-либо вопросов.

Элемент 2 - дата выписки рецепта и начало действия рецепта врача. Существует определенная временная связь между датой посещения пациентом врача и датой обращения пациента в аптеку.

Элемент 3 служит для обозначения фамилии, инициалов и даты рождения пациента, фамилии и инициалов врача, выдавшего данный рецепт.

Основная часть рецепта (эле-

личество лекарственного средства. В случае непереносимости или неэффективности такой подход позволит снизить финансовые затраты пациента на лечение. Как только проблема эффективности и переносимости будет решена, пациенту может быть выписано большее количество лекарственного средства.

- Указания по применению должны содержать указание о разовой дозе, способе и пути введения лекарства в организм и кратности приема.

- Одной из причин неэффективности амбулаторного лечения является несоблюдение пациентом предписаний врача. Чтобы пациент помнил о приеме лекарства, часто рекомендуют принимать лекарственное средство во время приема пищи или в какой-либо связи с ним, а также на ночь. Врач должен объяснить каждому пациенту цель медикаментозного лечения, как и когда принимать лекарство, какова длительность терапии, информировать его о возможных симптомах нежелательного действия лекарственных средств.

В элементе 5 располагается подпись и личная печать врача.

Элемент 6 – срок действия рецепта. Необходимо зачеркнуть неприемлемые сроки.

Сроки действия рецепта:

- лекарственные средства, реализуемые за полную стоимость, выписанные **на бланке рецепта формы 1** (бланк белого цвета, одно лекарственное средство) – срок действия рецепта – **2 месяца**.

- наркотические средства, выписанные **на бланке рецепта формы 2** (бланк розового цвета) – срок действия рецепта – **5 дней**;

- психотропные лекарственные средства и средства, обладающие анаболической активностью, выписанные **на бланке рецепта формы 3** (бланк желтого цвета) – срок действия рецепта – **30 дней**;

При выписке рецепта необходимо:

- Заполнять все предусмотренные в нем графы.
- Разборчиво указывать название лекарственного средства, его лекарственную форму, дозировку и количество.

- Четко обозначать оттиски штампа и печатей организации здравоохранения.

- Заверять рецепт подписью и своей печатью.

При выписке лекарственных средств с использованием их международных непатентованных наименований или торговых названий:

- Обозначение лекарственной формы и дозировки указываются в родительном падеже на латинском, белорусском или русском языке.

- Обращение врача к фармацевтическому работнику об изготовлении, отпуске или реализации лекарственного средства пишется врачом на латинском языке.

- Способ применения лекарственного средства, доза, частота, время приема (до еды, во время еды, после еды, другие) указываются на белорусском или русском языке.

Рецептурные прописи.

Существуют две формы рецептурных прописей: официальная и магистральная.

Официальная пропись используется для выписки готовых лекарственных средств, которые выпускаются (зарегистрированы) фармацевтическими компаниями под фирменными или генерическими названиями и могут быть отпущены пациенту без фармацевтического изменения (пример рецептурной прописи внизу слева, Рисунок 2).

Магистральная форма рецептурной прописи используется для прописывания лекарственных средств, которые будут приготовлены пациенту в аптеке по рецепту врача (пример рецептурной прописи внизу справа, Рисунок 2).

Официальная рецептурная пропись

Магистральная рецептурная пропись



Министерство здравоохранения Республики Беларусь ТМО №3 поликлиника №1 Штамп организации здравоохранения или печать индивидуального предпринимателя		Медицинская документация Форма 1 Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь Код организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя		Министерство здравоохранения Республики Беларусь ТМО №3 поликлиника №1 Штамп организации здравоохранения или печать индивидуального предпринимателя		Медицинская документация Форма 1 Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь Код организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя	
РЕЦЕПТ ВРАЧА		Дата выписки рецепта врача <u>«31» декабря 2020 г.</u> Рецепт врача действителен с <u>«03» января 2021 г.</u>		РЕЦЕПТ ВРАЧА		Дата выписки рецепта врача <u>«31» декабря 2020 г.</u> Рецепт врача действителен с <u>«03» января 2021 г.</u>	
Фамилия, инициалы пациента <u>Сергеев О.П.</u> Дата рождения <u>07.07.1975 г.</u> Фамилия, инициалы врача <u>Иванов П.К.</u>				Фамилия, инициалы пациента <u>Петров О.П.</u> Дата рождения <u>10.06.1970 г.</u> Фамилия, инициалы врача <u>Иванов П.К.</u>			
Rp.:	Famotidini 0,04 D.t.d. № 50 in tab. S. Внутрь по 1 таблетке на ночь в течение 8 недель			Rp.:	Ac. Salicylici 2,5 Sulfuris depurati 10,0 Vaselini ad 50,0 M.f. unguentum D.S. Смазывать места поражения каждый нечетный день лечения		
Rp.:				Rp.:			
Rp.:	 Подпись врача Иванов Личная печать врача			Rp.:	 Подпись врача Иванов Личная печать врача		
Рецепт действителен в течение 30 дней , 60 дней (ненужное зачеркнуть)				Рецепт действителен в течение 30 дней, 60 дней (ненужное зачеркнуть)			

Рисунок 2 - Заполнение рецептурного бланка формы 1

РЕЦЕПТ ВРАЧА

для выписки наркотического средства


Министерство здравоохранения Республики Беларусь Штамп государственной организации здравоохранения УНП государственной организации здравоохранения	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">1</div>
РЕЦЕПТ	Серия АА № 000000777 «24» декабря 2024 г. (дата выписки рецепта врача) <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">2</div>
Фамилия, инициалы пациента Возраст Место жительства (место пребывания) пациента Фамилия, инициалы врача № медицинской карты амбулаторного пациента	Сидоров С.С. (разборчиво) 70 лет Витебск, ул. Мира 7-77 Иванов П.К. (разборчиво) 1234 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">3</div>
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">4</div>	Rp.: Emplastri «TTS Durogesic» (Phentanilum 0,00005/час) D.t.d. № 2 S. Наложить 1 пластырь на сухую, выбритую, чистую кожу грудной клетки справа 1 раз на 3 дня, плотно при- жимая ладонью 30 секунд.
Подпись врача Личная печать врача <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">5</div>	Иванов  <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 60px; height: 60px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;"> Печать ЛПУ </div> Петров подпись руководителя ЛПУ
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px auto;">6</div>	Настоящий рецепт действителен в течение 5 дней

Рисунок 3 - Заполнение рецептурного бланка формы 2

РЕЦЕПТ ВРАЧА
для выписки психотропных веществ и лекарственных средств,
обладающих анаболической активностью,
реализуемых в аптеке за полную стоимость

Министерство здравоохранения Республики Беларусь <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">1</div> Штамп организации здравоохранения или печать индивидуального предпринимателя	Медицинская документация Форма 3 Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь Код организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> РЕЦЕПТ <div style="text-align: right;"> Серия _____ N _____ <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">2</div> </div> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> " _ " _____ 20__ г. (дата выписки рецепта врача) </div>	
Фамилия, имя, отчество пациента _____ Возраст _____ Место жительства (место пребывания) пациента _____ Фамилия, имя, отчество врача _____	
Rp: <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">4</div>	<div style="height: 100px; border: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; bottom: 10px; right: 10px;"> Подпись врача Личная печать врача <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">5</div> </div> </div>
Настоящий рецепт действителен в течение 30 дней <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">6</div>	

Рисунок 4 - Рецептурный бланк формы 3

КОРЕШОК РЕЦЕПТА		Серия	АВ	№ 0000777
Фамилия, имя, отчество больного (полностью)		Иванов Иван Иванович		
Адрес больного (по месту жительства, вызову)		Витебск, Фрунзе, 111-11		
Фамилия, имя, отчество врача, код (полностью)		Иванов Петр Константинович		
Поликлиника №		3		
Наименование лекарства, доза, количество		сальбутамол 200 доз		
Сумма к оплате ЛПУ		Бесплатно	50%	10%
Отпустил (подпись) Фамилия, инициалы		Получил (подпись) Фамилия, инициалы		
		Серия	АВ	№ 0000777
Министерство здравоохранения Республики Беларусь Штамп учреждения		Медицинская документация Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь Код учреждения		Форма 3
РЕЦЕПТ		" 15 " 03 2024г. (дата выписки рецепта)		
Бесплатно		Оплата		50% 10%
Фамилия, имя, отчество пациента, возраст: Иванов Иван Иванович (полностью) 55 лет				
Инвалид Великой Отечественной войны	Дети	По заболеванию	Пострадавшие от ЧАЭС	Прочие
Адрес пациента: Витебск, Фрунзе, 111-11				
Фамилия, имя, отчество врача (полностью)		Иванов Петр Константинович		
рублей	Rp:Aerosoli Salbutamoli 200 dosis (a 1 dosae-0,0002) (двести доз) D.S. Медленно вдыхать по 1 дозе при приступе удушья			
Подпись и личная печать врача		Иванов		
Рецепт действителен в течение 30 дней, 2 месяцев (ненужное вычеркнуть)				



Рисунок 5 - Заполнение рецептурного бланка льготного рецепта

Глава 2

Нежелательные и побочные реакции на лекарственные средства.

Оригинальные и генерические лекарственные средства.

Клинические испытания и государственная регламентация лекарственных средств. Виды эквивалентности лекарственных средств

Нежелательные и побочные реакции и последствия медицинских ошибок отмечаются у 10-30% госпитализированных пациентов. Около 10% обращений в амбулаторной практике обусловлены ухудшением состояния здоровья из-за применения лекарственных средств.

Говоря о нежелательных действиях ЛС, следует четко различать следующие понятия:

- побочная реакция;
- нежелательная реакция;
- токсический эффект (передозировка).

Побочная реакция - непреднамеренная реакция организма человека, возникающая при медицинском применении лекарственного средства в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем.

Нежелательная реакция - любая непреднамеренная отрицательная реакция организма человека, связанная с применением лекарственного средства и предполагающая наличие взаимосвязи с применением лекарственного средства (не отражена в инструкции по медицинскому применению и (или) в листке-вкладыше, Рисунок 6).

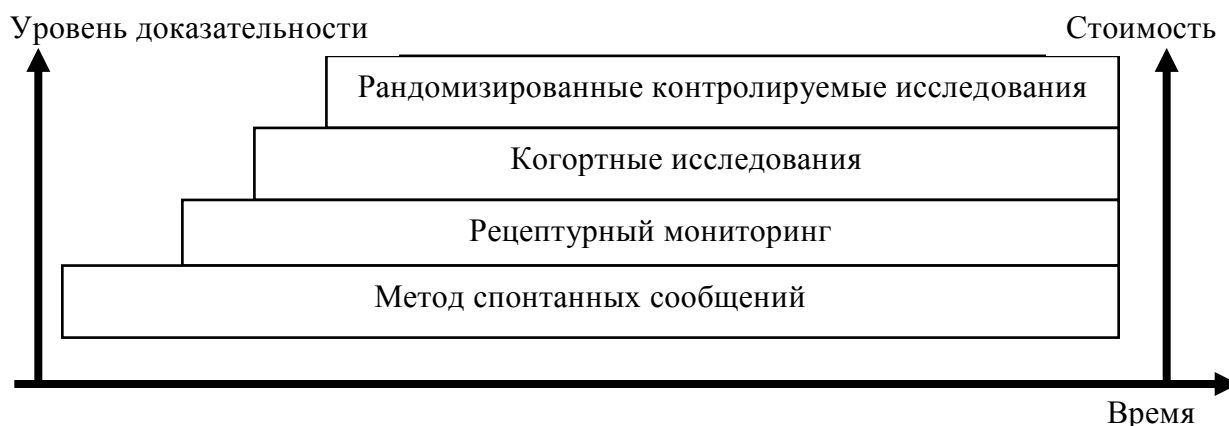


Рисунок 6 – Структура мониторинга нежелательных реакций лекарственных средств

Нежелательная (неблагоприятная) реакция на ЛС – вредный и непредсказуемый ответ на прием лекарственного средства в обычных дозах для профилактики, диагностики, терапии или изменения физиологической функции.

В англоязычной медицинской литературе используются термины «побочные реакции» (неблагоприятные реакции - adverse reactions) и «побочные эффекты» (неблагоприятные эффекты - adverse effects). Термины «побочные реакции» (неблагоприятные реакции - adverse reactions) и «побочные эффекты» (неблагоприятные эффекты - adverse effect) взаимозаменяемы, за исключением того, что о реакциях говорят с точки зрения пациента, а об эффектах - с точки зрения ЛС.

Различие понятий заключается в том, что возникновение побочного эффекта связано с фармакологическими свойствами ЛС (например, выраженное снижение АД после приёма иАПФ) и может быть как благоприятным, так и неблагоприятным, тогда как не-

благоприятная реакция не зависит от его фармакологических свойств (например, развитие повреждения слизистой оболочки ЖКТ после приёма НПВС).

Критерии связи - ЛС – нежелательная реакция (Таблица 2):

Достоверной – установленной в соответствии с правилами математической статистики (выборка или длительное наблюдение).

Вероятной – выявленной на нерепрезентативной выборке или непродолжительном наблюдении.

Возможной – не подтвержденной статистически, однако, отмеченной при анализе истории болезни.

Сомнительной – предполагаемой на основании мнения экспертов и не подтвержденной статистически и при анализе истории болезней.

Серьезные нежелательные реакции: смерть; возникновение угрожающего жизни состояния; инвалидизация; госпитализация или продление госпитализации; врожденные аномалии и уродства развития плода; новообразования.

При появлении серьезных нежелательных реакции врачу или провизору необходимо заполнить извещение о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственное средство и представить его в Республиканский центр экспертиз и испытаний ЛС (Таблица 3).

Таблица 2 - Критерии связи лекарственное средство – нежелательная реакция

Показатели	Достоверная	Вероятная	Возможная	Сомнительная
Временная взаимосвязь	да	да	да	нет
Объяснение сопутствующей патологией / приемом других ЛС	нет	нет	возможно	да
Положительные результаты отмены	да	да	данные отсутствуют/сомнительны	нет /данные отсутствуют
Положительные результаты повторного назначения	да	не назначалось/не известно	не назначалось/не известно	нет /данные отсутствуют

Токсический эффект при применении ЛС развивающийся при использовании высоких доз (превышении минимальной токсической концентрации ЛС в крови) и не развивающийся при применении терапевтических дозировок. В этом случае ЛС оказывает прямое действие, с прямым повреждением тканей (пример: гепатотоксичность парацетамола, ототоксичность аминогликозидов).

К токсическим эффектам относится также использование обычных дозировок лекарственных средств теми пациентами, которым следует назначать меньшие дозы (почечная и печеночная недостаточность, гипоальбуминемия и др.).

Передозировка – предсказуемый токсический эффект, который возникает при приеме лекарственного средства в дозах, превышающих терапевтический диапазон для данного пациента.

Отравление – превышение максимально допустимой дозы, сопровождающееся клинически неблагоприятными для пациента проявлениями.

По частоте встречаемости FDA выделяет следующие нежелательные реакции:

- *частые*, более 1 случая на 100 назначений (более 1% случаев);
- *нечастые*, 1 случай на 100-1000 назначений (0,1-1% случаев);
- *редкие*, менее 1 случая на 1000 назначений (менее 0,1% случаев).

Таблица 3 – Пример заполнения извещения о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственное средство

Приложение 1
к Инструкции о порядке представления информации
о выявленных побочных реакциях на лекарственные средства и
контроля за побочными реакциями на лекарственные средства

ИЗВЕЩЕНИЕ

о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственное средство

Наименование лица, занимающегося медицинской и фармацевтической деятельностью (почтовый адрес, телефон/факс)		Сведения о пациенте				Исход побочной реакции (нужное отметить)						
		возраст	пол	начало побочной реакции (дата)	номер медицинской карты амбулаторного или стационарного пациента							
УЗ «ВГП №6»		78 лет	м	04.11.11	07704							
Описание подозреваемой побочной реакции (включая данные лабораторных и других исследований) Отсутствие терапевтического эффекта					Оценка причинно-следственной связи (нужное отметить)		Выздоровление					
					Достоверная		Выздоровление с последствиями					
					Вероятная							
					Возможная		Еще не выздоровел					
					Сомнительная		Смерть в результате побочной реакции					
					Условная		Смерть, возможно, связана с побочной реакцией					
							Смерть не связана с побочной реакцией					
							Исход не известен					
							Если результатом побочной реакции явилась смерть, укажите причину					
Международное непатентованное наименование и торговое название лекарственного средства Унопрост		Медицинское показание к назначению лекарственного средства		Режим дозирования лекарственного средства		Способ медицинского применения лекарственного средства	Продолжительность терапии					
				доза	кратность в сутки		с дд/мм/гг	по дд/мм/гг				
Подозреваемое лекарственное средство		ДГПЖ		320 мг	1 раз в сутки	внутри	18.09.2011	12.11.11				
Унопрост												
Другое одновременно принимаемое лекарственное средство												
Эналаприл		АГ		10 мг	1 раз в сутки	внутри	18.09.2011	12.11.11				
Результат прекращения приема подозреваемого лекарственного средства (нужное отметить)	Результат повторного приема подозреваемого лекарственного средства (нужное отметить)			Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска (аллергия, беременность и другое)			Подозреваемое лекарственное средство применяется в (нужное отметить) <input type="checkbox"/> х медицинской практике <input type="checkbox"/> клинических испытаниях (номер протокола клинического испытания)					
Явное улучшение	Возобновление побочной реакции			Хр.пиелонефрит								
Нет улучшения	Отсутствие побочной реакции			ИБС, АГ								
Не отменялось	х Повторно не назначалось х											
х Неизвестно х	Отсутствие побочной реакции при снижении дозы											
	Неизвестно											

Клинический фармаколог
(должность)

(подпись)

И.К.Кочева
(инициалы, фамилия)

"15" ноября 2011 г.

КИ, основанные на принципах доказательной медицины, определяют вероятность предсказания переносимости человеком на 65-70%. КИ выявляют риск частых и нечастых нежелательных побочных реакций ($> 0,1\%-1\%$ случаев). Постмаркетинговые КИ выявляют риск редких и очень редких нежелательных (побочных) реакций ($< 0,02\%$ случаев).

Фармаконадзор – непрерывный мониторинг нежелательных реакций и других аспектов безопасности лекарственных средств, уже существующих на рынке. На практике фармаконадзор почти исключительно касается систем спонтанных сообщений, позволяющих профессионалам здравоохранения и всем прочим сообщать о возникновении нежелательных реакций лекарственных средств в центральную организацию (см. Рисунок 6, Таблица 3).

Существует **мнемоническое правило «1/3N»** или «правило трех»: для выявления (с вероятностью 95%) нежелательных лекарственных реакций, которые встречаются с частотой $1/N$, необходимо наблюдать в три раза больше пациентов ($3 \times N$). Иллюстрация этого правила приведена в Таблице 4. Для нежелательных лекарственных реакций, которые встречаются с частотой $2/N$ и $3/N$, это правило не работает.

Таблица 4 – Правило «1/3N»

Частота встречаемости ($1/N$)	Минимальное число потребителей ЛС для выявления 1-3 случаев нежелательных реакций		
1 на 100	300	480*	650**
1 на 200	600	960*	1300**
1 на 1000	3000	4800*	6500**
1 на 2000	6000	9600*	13000**
1 на 10 000	30 000	48 000*	65 000**

Примечания: * частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций $2/N$; ** частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций $3/N$.

Типы неблагоприятных побочных реакций на лекарственные вещества.

- *тип А* - частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛВ, могут наблюдаться у любого индивидуума (составляют 85% случаев);
- *тип В* - нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей (составляют 10-15% случаев);
- *тип С* - реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость);
- *тип D* - канцерогенные и тератогенные эффекты ЛВ.

Структура различных типов побочных реакций представлена в Таблице 5.

Нежелательные побочные реакции (НПР) в США занимают 4-6 место в структуре летальности среди госпитализированных пациентов (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, болезни легких, травмы) и уносят около 200 тысяч жизней ежегодно.

Частота развития НПР в развитых странах мира составляет: в США 10% от числа госпитализированных пациентов, в Великобритании – 5%, в Швейцарии – 6,4%, в Германии – 7,8%.

Причины роста неблагоприятных побочных реакций ЛС:

- Внедрение в медицинскую практику большого числа фармакологических ЛС, обладающих высокой биологической активностью;
- Сенсibilизация населения к биологическим и химическим веществам;
- Нерациональным использование лекарственных средств;
- Медицинские ошибки;
- Применение некачественных и фальсифицированных ЛС.

Факторы, способствующие росту числа НПР:

- Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств;
- Самолечение и реклама ЛС;
- Воспроизведенные (генерические) ЛС;
- Биологически активные добавки (БАД);
- Фальсифицированные лекарства.

Таблица 5 – Классификация побочных реакций

Тип побочных реакций	Структура побочных реакций
А	- побочные реакции, связанные с фармакокинетикой ЛВ (например, гепатотоксичность ряда НПВС); - второстепенные побочные реакции (например, седативный эффект антигистаминных ЛС); - вторичные побочные реакции (например, дисбактериоз при использовании антибиотиков); - побочные реакции, связанные с лекарственными взаимодействиями (например, побочная реакция теофиллина при взаимодействии с эритромицином).
В	- лекарственная непереносимость; - идиосинкразия; - гиперчувствительность (иммунологическая); - псевдоаллергические реакции (неиммунологические).
С	- лекарственная зависимость; - синдром отмены (рикошета); - толерантность.
Д	- канцерогенные эффекты; - мутагенные эффекты; - тератогенные эффекты.

Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств.

В качестве примера приведем США, где срок экспертной оценки и регистрации ЛС сократился в 3 раза. Это привело к тому, что с сентября 1997 года по сентябрь 1998 года пять ЛС были изъяты с фармацевтического рынка вследствие обнаружения у них серьезных НПР. Среди них оказался терфенадин (Селдан) и астемизол (Гисманал; смертельные аритмии при совместном применении с другими ЛС), бромфенак натрия (Дуракт; 20 серьезных поражений печени, 4 пациента погибли от печеночной недостаточности, остальным пациентам потребовалась пересадка печени).

Существует всеобщее заблуждение: если ЛС разрешено для применения, то оно всесторонне изучено, и его безопасность полностью отражена в инструкции. Клинические испытания не могут выявить все побочные эффекты, т.к. они ограничены условиями (в среднем в КИ участвуют до 2000-3000 пациентов). Истинная безопасность лекарства может быть выяснена только в широкой медицинской практике (постмаркетинговых исследованиях).

Самолечение и реклама ЛС в определенной степени повышает риск развития НПР. Это связано с рядом факторов:

- Применение высокоактивных ЛС (оральные контрацептивы, НПВС и др.) в условиях самолечения;
- Безудержная реклама без должного информирования потребителей о противопоказаниях, побочных эффектах, взаимодействиях с ЛС и пищевыми продуктами;
- Многочисленные синонимы ЛС.

Существует классическая схема получения ЛС с помощью выписывания рецепта врачом. Врач, после обследования пациента и установления диагноза, выписывает рецепт. Пациент с рецептом идет в аптеку и покупает лекарственное средство, которое написано на рецептурном бланке (Рисунок 2).

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большое количество ЛС безрецептурного отпуска. По этой причине, пациент может без консультации врача прийти к провизору и получить ЛС безрецептурного отпуска. В связи с этим 80% пациентов считают что провизор - надежный источник информации о ЛС (Рисунок 7).

Для правильного назначения ЛС необходимо знать как профиль лекарства (информацией хорошо владеет провизор), так и профиль пациента (информацией хорошо владеет лечащий врач; см. главу общие вопросы клинической фармакологии). Поэтому, прежде чем начать принимать ЛС, в том числе и безрецептурного отпуска, необходимо проконсультироваться с врачом. Главная трудность самолечения - адекватная информация для пациентов.

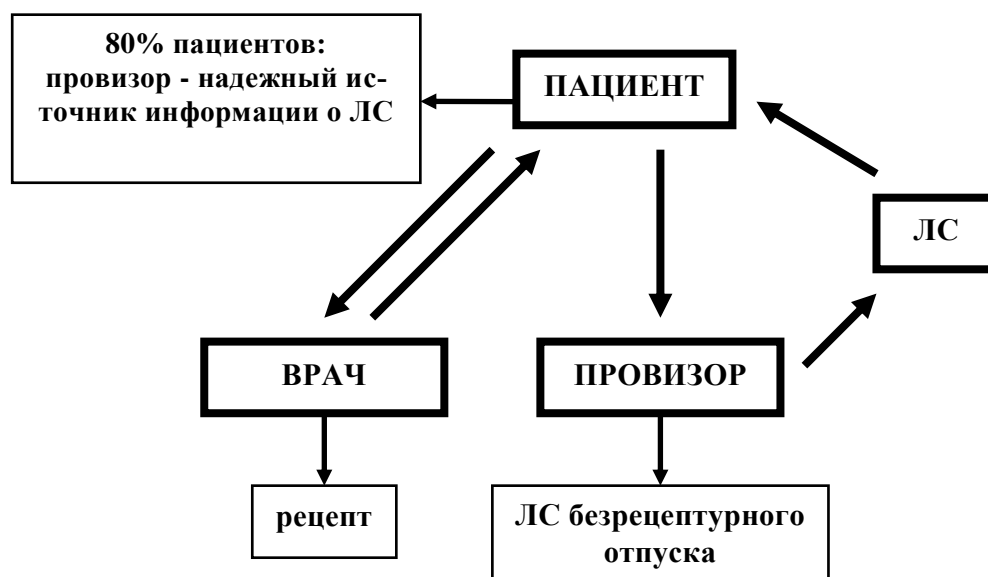


Рисунок 7 – Варианты получения лекарственного средства (ЛС) пациентом

Инновационные и воспроизведенные (генерические) ЛС.

Лекарственное средство на рынке может быть представлено в двух видах:

- инновационное (брендовое, оригинальное) лекарственное средство;
- генерическое (дженерическое, воспроизведенное) ЛС.

Инновационное лекарственное средство – лекарство, которое первым получило разрешение на продажу, производится фирмой-разработчиком, которая открыла данное соединение и провела его всестороннее изучение (Таблица 6).

Процесс создания и исследования инновационного ЛС длительный, сложный и трудоемкий. Только 1 из 250 параллельных проектов по созданию нового ЛС достигает клинического применения (Таблица 7).

Генерическое лекарственное средство – лекарство, обладающее доказанной биологической эквивалентностью с оригинальным лекарством, производится без лицензии от компании, владеющей правами на оригинальное ЛС, и продается после истечения срока действия патента.

«Брендируемые» генерики – генерические лекарственные средства, которые имеют запатентованное название и продаются на фармацевтическом рынке > 10 лет.

«Супергенерики» – ряд давно внедренных на фармацевтический рынок генерических лекарственных средств, которые с появлением новых технологий удалось усо-

вершенствовать, повысив их биодоступность по сравнению с оригинальными лекарственными средствами.

Таблица 6 – Общая схема исследования инновационного лекарственного средства

Открытие лекарства		Разработка ЛС	Клиническое применение		
Исследование in vitro (1,5-2 года)	Испытания на животных (2-2,5 года)	Клинические испытания (4-5 лет)	Регистрация и выход ЛС на рынок (2-2,5 года)	Фаза IV (постмаркетинговые исследования или надзор – постоянно)	
Биологические продукты	Эффективность Селективность Механизм	Фаза I (является ли вещество безопасным? 20-80 здоровых добровольцев) Фаза II (оказывает ли вещество действие, на которое рассчитывали? 200-800 пациентов с конкретным заболеванием) Фаза III (оказывается ли вещество эффективным при двойном слепом контроле? 1000-4000 пациентов в разных центрах, иногда до 10000-15000 пациентов – мега-исследования)	Оформление документов	ЛС на рынке до истечения срока действия патента (7-8 лет)	ЛС на рынке после истечения срока действия патента
Лекарственная субстанция, отобранное вещество	Фармакокинетика Фармакодинамика Токсикология				
Химический синтез	После проведения успешных доклинических испытаний происходит выдача патента на ЛС: срок действия – 20 лет				ЛС становится доступным в форме дженериков

Таблица 7 – Количество параллельных проектов для вывода на рынок 1 ЛС

Этапы исследования	Число проектов	Вероятность успеха
Исследования in vitro	250	4%
Испытания на животных (доклиника)	10	10-50%
Фаза 1	5	20-50%
Фаза 2	3	33%
Фаза 3	1	25%

Сектор дженериков на мировом фармацевтическом рынке: Страны ЕС – 35%-60%; Канада – 64%; США, Япония – 20-30%; Россия – 78%; Украина – 72-80%; Беларусь – 78-83%. По данным Бюджетного управления конгресса США, применяя высококачественные дженерики (класс А), американцы ежегодно экономят 8-10 млрд. долларов.

Испытания дженериков.

Дженерические лекарственные средства не требуют полной программы исследований. Для их регистрации достаточно представления отчета о фармацевтической эквивалентности (соответствие требованиям фармакопейных статей и тест сравнительной ки-

нетики растворения) и отчета о биоэквивалентности или сравнительной биодоступности.

«Золотой стандарт» для проведения биоэквивалентных испытаний ЛС: рандомизированное, слепое, перекрестное биоэквивалентное испытание лекарственного средства в сравнении с референтным ЛС. В биоэквивалентных испытаниях принимают участие только добровольцы.

Что такое генерики?

Генерики – это копии оригинальных (запатентованных) ЛС, которым был облегчен выход на фармацевтический рынок США благодаря закону Хатча-Ваксмана (Hatch-Waxman Act), принятому в 1984 году (известен также как закон о ценовой конкуренции ЛС - “Drug Price Competition”). В соответствии с этим законом генерикам была разрешена более простая процедура одобрения FDA (Food and Drug Administration) США.

После появления закона производителям генериков необходимо было лишь продемонстрировать «биоэквивалентность» генерика и оригинального ЛС, после чего можно было подать сокращенную заявку на новое ЛС. Сам генерик не должен быть запатентован, в то же время срок действия патента на оригинальное ЛС должен закончиться к моменту выхода генерика.

Аналогичная практика существует в настоящее время во многих странах мира. До принятия этого закона только 35% оригинальных ЛС имели копии, в настоящее время почти все бренды имеют несколько копий. Таким образом, основное достоинство генериков – это их низкая цена. Предполагается, что их качество не отличается от качества оригинальных ЛС.

Генерическое ЛС – ЛС, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и эквивалентное оригинальному лекарственному средству.

Типы эквивалентности ЛС:

- химическая эквивалентность;
- фармацевтическая эквивалентность;
- биоэквивалентность;
- терапевтическая эквивалентность.

Биоэквивалентными считаются ЛС, если они имеют:

- фармацевтическую эквивалентность;
- одинаковую биодоступность (различия площадей под фармацевтическими кривыми (AUC_t) не более 20%; 80-125%, а для высококачественных генериков \approx 10%; 95-105%);
- практически одинаковую клиническую и терапевтическую эффективность (для высококачественных генериков).

Терапевтически эквивалентными считаются ЛС, если они имеют:

- одно и то же действующее вещество;
- одинаковую клиническую эффективность.

Основной аспект качества генерического ЛС - терапевтическая взаимозаменяемость. Только в том случае, если генерик полностью эквивалентен инновационному ЛС и при этом обладает лучшими фармакоэкономическими характеристиками, его использование будет полезно как для отдельного пациента, так и для здравоохранения в целом.

При всех методах оценки взаимозаменяемости генериков основной задачей является выбор референтного ЛС (ЛС сравнения, comparator product). Наилучшим вариантом в качестве референтного ЛС является выбор оригинального (инновационного) ЛС, однако это не всегда выполнимо. В различных нормативных документах (ВОЗ, FDA, МЗиСР РФ) приведены разные подходы к решению данной проблемы.

В Российской Федерации референтным ЛС является соответствующее оригинальное ЛС, зарегистрированный в Российской Федерации, или его аналог (генерик), биоэквивалентность которого оригинальному ЛС установлена ранее и который успешно применяется в медицинских учреждениях РФ. Содержание действующего вещества в исследуемом лекарственном средстве и ЛС сравнения не должно отличаться более чем на 5%.

В США FDA подготовило обновляемый документ “Получившие разрешение на маркетинг ЛС с оценками терапевтической эквивалентности” (“Оранжевая книга”). В списке референтные ЛС, с которыми заявители должны сравнивать свои продукты при помощи исследований биоэквивалентности, помечены своим “yes” в соответствующей колонке (бренды и высококачественные дженерики).

ВОЗ предлагает следующий алгоритм выбора ЛС сравнения:

1. Зарегистрированное к медицинскому применению в данной стране инновационное ЛС (если такого ЛС нет, то переходят к 2 этапу).

2. Лекарственное средство из Перечня ЛС сравнения ВОЗ, приобретенное в данной стране (высококачественный генерик; если такого ЛС нет, то переходят к 3 этапу).

3. Инновационное ЛС, зарегистрированное для медицинского применения в стране с высоким уровнем контроля качества ЛС, приобретенное на фармрынке той же страны (если такого ЛС нет, то переходят к 4 этапу).

4. Широко распространенное, зарегистрированное для медицинского применения в стране с высоким уровнем контроля качества лекарственных средств воспроизведенное ЛС (генерик) с достоверными данными об эффективности и безопасности.

Специалисты ВОЗ рекомендуют подразделять генерики на две категории:

Категория А - ЛС, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми ВОЗ ЛС для сравнения;

Категория В - лекарственные средства, которые по разным причинам на данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим ЛС сравнения.

Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского Экономического Союза предлагается следующий алгоритм выбора ЛС сравнения (Москва, 2017):

18. При выборе референтного лекарственного препарата исходят из следующей последовательности:

а) оригинальный лекарственный препарат, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе («утвержденный в Союзе оригинальный препарат»);

б) оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный в государстве, где уровень требований к регулированию фармрынка не ниже уровня, установленного в Союзе (ЕС, США), при невозможности выполнения подпункта «а» настоящего пункта;

в) воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату (при одобрении Экспертным комитетом при ЕЭК) при невозможности выполнения подпунктов «а» и «б» настоящего пункта;

г) лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет (при одобрении Экспертным комитетом по ЛС при ЕЭК при невозможности выполнения подпунктов «а» - «в» настоящего пункта).

Таким образом, согласно нормативным документам ВОЗ и Евразийского Экономического Союза в качестве референтного ЛС можно использовать как оригинальное, так и генерическое лекарственное средство. Следует помнить о том, что при использовании в качестве ЛС сравнения генерика необходимо иметь достоверные данные о его эффективности (результаты БЭИ, в том числе и данные о референтном ЛС). При отсут-

ствии данных БЭИ генерического референтного ЛС исследованный генерический продукт может оказаться низкого качества (Таблица 8).

Таблица 8 – Использование в качестве ЛС сравнения генерика категории А и категории В

ЛС сравнения	БЭИ	Результат БЭИ
Брэнд	Генерик №1 (категория В)	Генерик №1 - ПФК 80%
Генерик №1	Генерик №2	Генерик №2 - ПФК 90%
Брэнд	Генерик №2	Генерик №2 - ПФК 72% (теоретический расчет)
Брэнд	Генерик №3 (категория А)	Генерик №3 - ПФК 95%
Генерик №3	Генерик №4	Генерик №4 - ПФК 90%
Брэнд	Генерик №4	Генерик №4 - ПФК 86% (теоретический расчет)

Примечание: ПФК – площадь под фармакологической кривой

Как следует из Таблицы 8 генерик №2 не имеет одинаковой биодоступности (различия площадей под фармацевтическими кривыми (ПФК) более 20%) с брэндом, а по результатам БЭИ с использованием в качестве референтного ЛС генерика №1, генерик №2 является биоэквивалентным.

Следовательно, недопустимо переносить данные по эффективности и безопасности инновационного ЛС на все генерики (необходимо иметь данные БЭИ и постмаркетинговых исследований генериков). Необходимо иметь базу данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным лекарственным средствам.

Лекарственные травы и БАД.

В банке данных ВОЗ в настоящее время имеется 15000 сообщений о неблагоприятных побочных реакциях, вызванных лекарственными травами.

Биологические активные добавки (БАД):

- В их состав могут входить высокоактивные лекарства и токсические примеси (например, аристолохиевая кислота, обладающая нефротоксичными и канцерогенными свойствами, запрещена в Австралии, Германии, Египте, Венесуэле, Великобритании);
- В информационных материалах нет полных сведений о составе и количестве входящих ингредиентов;
- Нет сведений о противопоказаниях к назначению;
- Нет сведений о взаимодействиях компонентов БАД с ЛС;
- Не всегда доказана безопасность компонентов БАД для беременных и плода;
- Нет четких доказательств их эффективности при использовании по предлагаемым показаниям.

Глава 3

Возрастные аспекты клинической фармакологии.

Принципы применения лекарственных средств у женщин в период беременности и лактации

Возрастные аспекты клинической фармакологии.

Возрастные группы в фармакологии имеют определенные отличия от общепринятой классификации по возрасту (Таблица 9). Это связано в первую очередь с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в конкретные возрастные периоды.

Главная особенность перинатальной и педиатрической фармакологии заключается в том, что НЕЛЬЗЯ рассматривать ребенка как уменьшенного взрослого!!!

Новорожденные. Фармакокинетика лекарственного средства в организме новорожденного имеет отличия от фармакокинетики ЛС в организме взрослого человека.

Таблица 9 – Возрастные группы в фармакологии

Возрастные группы	Недели, месяцы, годы
Недоношенные, новорожденные	24 – 40 недель
Новорожденные	0 – 2 месяца
Младенцы	2 месяца – 1 год
Дети	1 – 12 лет
Подростки	12 – 20 лет
Взрослые	20 – 65 лет
Пожилые	старше 65 лет

При всасывании ЛС в организме новорожденного существует ряд факторов, влияющих на всасывание:

- Кровоток в месте введения ЛС определяется физиологическим статусом ребенка. Уменьшают кровоток – шок, сужение сосудов, вызванное симпатомиметическими средствами, сердечная недостаточность.
- Желудочно - кишечная функция новорожденного быстро меняется в течение первых нескольких дней жизни.
- рН желудочного содержимого при рождении равно 6,0 и к концу суток достигает 1,0-2,0. Секретция HCl снижена в первые 10 дней. Поэтому, нельзя рeг os назначать ЛС, которые полностью или частично инактивируются при низком рН.
- Время прохождения кишечного содержимого у новорожденного замедленно, что обуславливает большую всасываемость ЛС и удлинение их эффектов.
- В первые месяцы жизни отмечается низкая активности ферментов желудка и кишечника (желчные кислоты, липаза). Данное обстоятельство снижает всасывание жирорастворимых ЛС.

У новорожденных имеются **особенности в распределении** лекарственных средств:

- Новорожденные имеют больше воды (70-75%), по сравнению с взрослыми (50-60%);
- Внеклеточная жидкость составляет у новорожденных 40% (у взрослых – 20%).
- Vd некоторых ЛС за счет большого количества воды увеличивается.
- Количество жира в организме ребенка увеличивается с возрастом (способствует накоплению липофильных ЛС).
- Связывание ЛС с белками снижено.

Метаболизм ЛС у новорожденных имеет свои особенности:

- Для многих ЛС отмечается низкий метаболизм за счет снижения активности ферментов микросомального окисления (50-70% от значений взрослого). Таким образом, у новорожденных ЛС медленно элиминируются и имеют длительный период полувыведения (салицилаты, индометацин, теофиллин, фенobarбитал, диазепам). Важно знать, принимала ли мать во время беременности ЛС, способные индуцировать раннее созревание ферментов печени у плода (фенobarбитал и др.). В этом случае метаболизм ЛС у новорожденного будет повышен.

Выделение ЛС у новорожденных имеет свои отличия:

- Экскреторная функция почек снижена (клубочковая фильтрация - 30% от взрослого человека). Скорость клубочковой фильтрации достигает уровня взрослого только к 9-12 месяцам. В этом случае $T_{1/2}$ ряда ЛС, экскретируемых почками, увеличен (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды).

Особенности фармакодинамики ЛС в организме новорожденного: дети могут быть более чувствительны к действию некоторых ЛС (аспирин); возможно усиление действия ЛС на ЦНС; могут наблюдаться парадоксальные реакции (бензодиазепины).

В соответствии с частотой и тяжестью побочных реакций, возникающих у новорожденных, фармакологические средства делят на три группы:

Показанные к применению: бензилпенициллин, метициллин, оксациллин, ампициллин, эритромицин, олеандомицина фосфат, цефалоридин, цефалексин, клафоран, нистатин, кофеин, церукал (метоклопрамид), фенobarбитал, викасол, сибазон (седуксен), натрия оксibuтират, парацетам.

Применяемые с осторожностью: атропин, эуфиллин, дигоксин, линкомицин, теофиллин, анальгин, амикацин, Д-пеницилламин, аминазин, гентамицин, строфантин.

Противопоказанные: борная кислота, левомицетин, тетрациклины, мономицин, сульфаниламиды, наркотические анальгетики (морфин), канамицин, налидиксовая кислота, салицилаты.

Дозы для новорожденных и детей раннего возраста нужно не высчитывать, а определять в процессе клинических испытаний лекарственных средств.

Для определения точки отсчета в отношении дозы, назначаемого ЛС ребенку необходимо пользоваться справочным материалом, где доза выражается или на единицу массы тела или площадь его поверхности.

Руководство для выбора доз (от 6 месяцев до 12 лет).

От 6 до 12 лет следует использовать параметр площади поверхности тела (Таблица 10).

В случае использования номограммы:

Поддерживающая доза = доза взрослого \times площадь поверхности (м.кв) / 1,73

Таблица 10 – Определение дозы ЛС по площади поверхности тела (без использования номограммы; Silver H.K, et al. 1983)

Масса тела (кг)	Площадь поверхности (м.кв)	% от дозы взрослого
3	0,2	12
6	0,3	18
10	0,45	28
20	0,8	48
30	1,0	60
40	1,3	78
50	1,5	90
60	1,7	102
70	1,76	103

Если площадь поверхности тела неизвестна, можно использовать **исправленный параметр массы тела:** Поддерживающая доза = доза взрослого \times масса^{0,7} (кг) / 70

Расчеты дозы, базирующиеся на возрасте или массе тела традиционны и имеют тенденцию к преуменьшению требуемой дозы.

Возраст (правило Янга): Доза = взрослая доза x возраст (годы) / (возраст+12)

Масса (правило Кларка): Доза = взрослая доза x масса (кг) / 70

Использование нерекомендуемых ЛС в педиатрии (“unlicensed drug” / “off label”), “off label” - не в соответствии с инструкцией по их применению:

- Использование противопоказанного ЛС;
- Назначение ЛС по новым, незарегистрированным показаниям;
- Использование ЛС в дозах, не указанных в инструкции по применению;
- Выбор неоговоренного в инструкции пути введения;
- Назначение неблагоприятных комбинаций.

Проведен анализ 69 локальных клинических рекомендаций (Riordan F. A.L., 2000). По результатам анализа установлено, что из 86 упомянутых в них ЛС – только 47 (55%) были лицензированы для назначения детям, 15 ЛС (17%) разрешены с определенного возраста или веса, 24 (28%) не были разрешены вообще.

Использование не разрешенного к применению ЛС или с нарушением инструкции по применению может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта вследствие особенностей фармакодинамических и фармакокинетических свойств в детском возрасте, возникновением неблагоприятных побочных реакций. Изучение новых дозовых режимов, длительности курсов лечения, путей введения – удел клинических исследований. Рутинная фармакотерапия должна проводиться в строгом соответствии с требованиями типовых клинико-фармакологических статей.

Пожилой возраст.

Более 90% населения в пожилом возрасте (старше 65 лет) принимают лекарства.

Фармакокинетика лекарственных средств в организме пожилого человека отличается от фармакокинетики ЛС в организме взрослого человека.

Особенности **всасывания** ЛС в организме пожилого человека:

- Уменьшение образования соляной кислоты в желудке;
- Снижение скорости опорожнения, моторики ЖКТ;
- Снижение кровотока в мезентериальных сосудах;
- Уменьшение поверхности всасывания.

Особенности **распределения** ЛС у пожилых людей:

- Уменьшение водной массы тела, мышечной ткани и увеличение жировой ткани;
- Изменение тканевой перфузии;
- Уменьшение содержания альбумина в плазме крови, увеличение содержания α -кислого гликопротеина.

Метаболизм ЛС у пожилого человека:

- Уменьшение массы печени, печеночного кровотока, метаболической активности ферментов.

Экскреция ЛС у пожилого человека:

- Уменьшение степени клубочковой фильтрации;
- Уменьшение степени канальцевой секреции.

Примеры изменения фармакокинетики некоторых ЛС у пожилых пациентов (Таблица 11, Таблица 12).

Изменения фармакокинетики бензодиазепинов, подвергающихся окислительному метилированию (хлордиазепоксид, диазепам), у пожилых мужчин:

- Возрастание периода полуэлиминации почти в 3 раза (с 17 часов у молодых до 48 часов у пожилых);
- Увеличение объема распределения в 1,5 раза;
- В результате снижения общего клиренса на 43% повышается частота побочных реакций до 40% по сравнению с 5% у молодых пациентов.

Таблица 11 – Изменение фармакокинетики некоторых ЛС у пожилых пациентов

ЛС	Особенности фармакокинетики
β - блокаторы	Увеличение биодоступности для липофильных ЛС; увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса.
H ₂ - блокаторы	Увеличение $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса.
Антагонисты кальция	Увеличение биодоступности (из-за уменьшения пресистемного метаболизма); увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ в 2 раза.
Диуретики	Увеличение $T_{1/2}$ на 30-50% вследствие снижения почечного клиренса; для спиронолактона – образование атипичных метаболитов.
Ингибиторы АПФ	Увеличение C_{\max} и AUC; снижение почечного клиренса.
НПВС	Увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса (более 50% в возрасте старше 70 лет).
Сердечные гликозиды	Увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ (для гидрофильных гликозидов – строфантин К, коргликон) вследствие снижения почечного клиренса.
Омепразол	Увеличение биодоступности и снижение почечного клиренса.
Теofilлин	Увеличение C_{\max} и $T_{1/2}$ вследствие снижения почечного клиренса на 30%.

Таблица 12 – Атипичные реакции на ЛС у пожилых пациентов

ЛС	Атипические реакции
Новокаиамид	Периферическая нейропатия
Папаверин	Поражение печени, повышение АД
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Дигиталис	Анорексия, аритмия, нарушения зрения
Фуросемид	Нарушение слуха, нарушение функции печени, панкреатит, лейкопения, тромбоцитопения
НПВС	Нефротический синдром, нарушения слуха
Клонидин	Обострение псориаза
Метилдопа	Нарушения функции печени, депрессия, тахикардия, тремор
Теofilлин	Анорексия, ЖКТ кровотечения, тахикардия, аритмия, бессонница, судороги, задержка мочи

У пожилых пациентов чаще встречается недостаточность кровообращения, связанная с патологией сердечно-сосудистой системы. **Фармакокинетика ЛС при застойной сердечной недостаточности (СН)** претерпевает изменения:

Всасывание:

- отек слизистой оболочки ЖКТ;
- нарушение гемодинамики в ЖКТ;
- изменение эвакуации пищи из желудка;
- замедление и снижение абсорбции.

Распределение:

- появление дополнительных водных пространств (отеки);
- изменение объема распределения;
- смещение кривых «доза-эффект».

Метаболизм:

- снижение активности цитохрома P450;
- изменение печеночного кровотока, уменьшение печеночного клиренса;
- нарушение эффекта «первого прохождения».

Выведение:

- снижение почечного клиренса и фильтрационной способности почек;

- изменение функции почек и pH мочи;
- увеличение времени полувыведения.

Фармакодинамика лекарственных средств в организме пожилого человека также имеет свои отличия:

- Уменьшается число специфических рецепторов;
- Чувствительность к ЛС увеличивается и извращается;
- Характер ответа на ЛС разнонаправлен и трудно прогнозируем.

Извращенному ответу на ЛС способствует снижение физической активности, сниженное потребление пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей.

Взаимодействие ЛС в пожилом возрасте.

Возрастает число побочных реакций:

- 1 ЛС - 10,8% побочных реакций
- 3 ЛС - 17% побочных реакций
- 6 ЛС - 27% побочных реакций

ФАКТОРЫ РИСКА лекарственного взаимодействия:

1. Количество назначаемых ЛС: < 5 - 3-5%; 10-20 - до 20% лекарственных взаимодействий.

2. Назначение определенных ЛС: непрямые антикоагулянты, пероральные антидиабетические ЛС, теofilлин, дигоксин, антиаритмические ЛС, гипотензивные ЛС.

Антагонисты кальция (АК; амлодипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил и др.) – фармако-динамическое взаимодействие (ФДВ):

- Все АК + НПВС - противодействие антигипертензивному действию;
- Все АК + альфа-адреноблокаторы – усиление антигипертензивного эффекта;
- Верапамил, дилтиазем + бета-адреноблокаторы – усиление кардиодепрессивного действия.

Антагонисты кальция – фармако-кинетическое взаимодействие (ФКВ):

- Все АК + циметидин – замедление метаболизма антагонистов кальция;
- Верапамил, нифедипин + ЛС с высоким связыванием с белками плазмы (хинидин, НПВС, антикоагулянты, антиконвульсанты) – изменение связывания с белками плазмы и увеличение свободной концентрации ЛС, увеличение риска ПЭ и передозировки;

- Верапамил, дилтиазем + теofilлин – подавление метаболизма и увеличение концентрации ЛС в плазме крови, увеличение риска ПЭ и передозировки;

- Верапамил + эритромицин – замедление метаболизма верапамила.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл и др.) +

тиазидные или петлевые диуретики – усиление гипотензивного эффекта и уменьшение риска развития гипокалиемии;

калийсберегающие диуретики и ЛС калия – увеличение риска развития гиперкалиемии;

НПВС – ослабление гипотензивного эффекта;

ЛС инсулина и производные сульфонилмочевины – повышают чувствительность тканей к инсулину (усиление гипогликемического эффекта)

аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты – повышение риска развития лейкопении (усугубление миелотоксичности).

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАП; валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан) – ФДВ:

- Лозартан, валсартан, эпросартан + алкоголь – усиление гипертензивного действия;

- Все БРАП + гипотензивные ЛС, диуретики – усиление гипотензивного действия;
- Все БРАП + эстрогены, симпатомиметики – ослабление гипотензивного действия;
- Все БРАП + калийсберегающие диуретики, ЛС калия – гиперкалиемия.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАП; валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, эпросартан) – ФКВ:

- Валсартан, телмисартан + ЛС лития – риск возникновения токсических эффектов;
- Дигоксин + телмисартан – увеличение концентрации ЛС.

Нитраты (изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат, нитроглицерин, молсидомин)

+ Бета – блокаторы – взаимное потенцирование антиангинального эффекта. Взаимное ослабление ПЭ.

+ Дигидропиридиновые антагонисты кальция - ослабление ангиального действия, возрастает риск побочных реакций (снижение АД, головокружение, обморочное состояние); парадоксальное проишемическое действие.

+ уменьшающие частоту сердечных сокращений антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) - потенцирование антиангинального эффекта, ослабление побочных эффектов;

+ Диуретики - хорошо комбинируются со всеми диуретиками;

+ Силденафил (виагра) - взаимное потенцирование их эффектов, что может привести к значительному снижению АД, иногда к возникновению ишемии миокарда.

Побочные лекарственные реакции (ПЛР) у пожилых пациентов:

Частота ПЛР у госпитализированных пациентов старше 60 лет по данным разных исследований составляет от 10 до 25% (в 2-3 раза выше, чем у пациентов < 30 лет).

Дополнительные демографические факторы риска:

- женский пол
- малый вес тела
- печеночная или почечная недостаточность
- прием нескольких ЛС
- предшествующие ПЛР

Правила применения ЛС у пожилых лиц:

- Перед началом лечения иметь точный диагноз и установить необходимость назначения ЛС;
- Тщательно выявить все условия применения ЛС пациентом;
- Хорошо знать механизм действия назначаемого ЛС;
- Начинать терапию с небольших доз ЛС;
- Титровать дозы до нужного эффекта;
- Упростить режим применения ЛС, обеспечить приверженность пациента к лечению.

Подбор дозы ЛС у лиц старше 60 лет

- ЛС, угнетающие ЦНС (снотворные, нейролептики, опиоиды), сердечные гликозиды, мочегонные - дозы снижают на 50% от средних терапевтических доз;
- дозы других ядовитых и сильнодействующих ЛС снижают на 30-35% от дозы взрослого человека;
- дозы антибиотиков, сульфаниламидов, витаминных ЛС обычно не изменяются.

Принципы применения лекарственных средств у женщин в период беременности и лактации.

По данным фармакоэпидемиологических исследований 90% женщин во время беременности принимают лекарственные средства, социальные фармацевтические средства (табак, алкоголь) или нелегальные средства (наркотики, галлюциногены). Следует также отметить, что 75% из 90% беременных, принимающих ЛС, используют от 3 до 10 различных лекарственных средств одновременно.

Врожденные аномалии встречаются у 2-3% популяции. В РБ ежегодно выявляются ≈2500 врожденных аномалий плода, при этом 10% врожденных аномалий зависят от факторов окружающей среды, из них 2% определяются приемом лекарственных средств во время беременности.

Наиболее часто беременные принимают следующие ЛС:

- Витамины и поливитаминные комплексы;
- АМЛС;
- Анальгетики, в том числе НПВС;
- Дерматологические ЛС;
- Противоастматические ЛС.

Классификация ЛС по категориям действия на плод.

Одной из современных классификаций, разделяющих ЛС по категориям их действия на плод, является классификация Food and Drug Administration (FDA, США). Согласно FDA классификации все ЛС разделены на 6 категорий (A, B, C, D, X, N).

Категория А – безопасность ЛС по отношению к плоду доказана в доклинических и клинических испытаниях (левотироксин, фолиевая кислота, нистатин, активированный уголь).

Категория В – безопасность ЛС по отношению к плоду доказана в опытах на животных, но клинические испытания (КИ) не завершены или токсичность ЛС по отношению к плоду доказана в опытах на животных, но безопасность подтверждена в КИ.

Категория С – токсичность ЛС по отношению к плоду доказана в опытах на животных, КИ не завершены, но польза для матери превышает риск развития токсичных эффектов у плода.

Категория D – токсичность ЛС доказана в клинических испытаниях.

Категория X – безусловно опасное для плода ЛС (абсолютно противопоказано при беременности).

Категория N – категория риска неизвестна.

Упрощенная трактовка классификации FDA:

A – ("Absolutely safe" – абсолютно безопасные) – отсутствие риска;

B – ("Best" – лучшие) – нет доказательств риска;

C – ("Caution" – осторожность) – риск не исключен;

D – ("Dangerous" – опасные) – риск доказан;

X – ("Cross" – крест, метка) – противопоказаны при беременности;

N – ("No data" – нет данных) – категория риска неизвестна.

Заболевания сердечно-сосудистой системы.

Артериальная гипертензия при беременности.

Хроническая артериальная гипертензия (эссенциальная) подразумевает наличие повышенного давления:

- а) до беременности;
- б) его появление на сроках менее 20 недель беременности; в) его сохранение более 12 недель после родов.

Гестационная артериальная гипертензия предполагает возникновение повышенного давления позже 20 недель беременности и ее исчезновение в пределах 12 недель после родов.

Преэклампсия характеризуется артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией более 0,3 г/сут.

Эклампсия - присоединение к симптомам преэклампсии различной неврологической симптоматики и судорожного синдрома, не связанного с другими известными заболеваниями (например, инсульт, эпилепсия).

Цели гипотензивной терапии при беременности: пролонгация беременности; снижение неонатального риска; снижение риска для матери.

Риски, возникающие при проведении гипотензивной терапии у беременных: ухудшение фетоплацентарного кровотока; снижение роста плода; тератогенные и мутагенные эффекты.

Проблемы гипотензивной терапии при беременности:

- Все гипотензивные ЛС относятся к категории C или D (FDA), за исключением метилдопы (B);

- Все гипотензивные ЛС опасно принимать в 1 триместр беременности;

- «Взрослые» дозы ЛС не всегда подходят беременным;

- Гипотензивные ЛС по разному действуют на фетоплацентарный барьер.

Начало гипотензивной ФТ у беременных:

- АД \geq 150/95 мм. рт. ст.: хроническая АГ без поражений органов-мишеней;

- АД \geq 140/90 мм. рт. ст.: хроническая АГ с поражением органов-мишеней (гестоз беременных – нефропатия, отеки, преэклампсия, эклампсия).

Фармакотерапия АГ у беременных:

I ряд:

- Метилдопа до 2 г/сутки (класс B);

- Дигидропиридины II поколения: пролонгированный нифедипин до 120 мг/сутки, амлодипин, верапамил (класс C);

- β 1-АБ: метопролол, бисопролол, бетаксолол в терапевтических дозах (класс C).

II ряд:

- Клонидина гидрохлорид (Клофелин - нет полной доказательной базы);

- β 1, β 2-АБ: лабеталол (класс C);

- Гидралазин (не рекомендуется применять в I триместр беременности; класс C).

- α -АБ - нет полной доказательной базы.

Диуретики:

- Гидрохлортиазид (класс C) только в комбинированной терапии (ЛС выбора среди диуретиков);

- Фуросемид (класс C) может применяться только по показаниям при явлениях выраженного снижения функции почек;

- Противопоказаны (класс D): спиронолактон (феминизация плода), триамтерен, торасемид.

Противопоказаны при беременности (класс D): ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (врожденные пороки: ДМПП, ДМЖП, стеноз легочной артерии, открытый артериальный проток); дилтиазем; резерпин.

Патология желудочно-кишечного тракта.

Изжога и дисфагия отмечается у 30-50% беременных женщин.

Частота встречаемости изжоги: I триместр беременности – 50%, II триместр беременности – 25%, III триместр беременности – 10%.

Фармакотерапия изжоги:

- Невсасывающиеся антациды, не содержащие Al (Ренни - кальция карбонат + магния карбонат; рекомендуется принимать с второго месяца беременности).

- Антирефургитант, ЛС на основе альгината (Гевискон, Гевискон форте, Гевискон двойное действие - кальция карбонат + натрия/калия гидрокарбонат + натрия альгинат; механизм действия - формируют гель в жидком растворе желудочного содержимого).

- Пепсан-Р, ЛС на основе гвайазулена (экстракт ромашки) и диметикона. Механизм действия: ингибирует высвобождение гистамина тучными клетками; оказывает противовоспалительное действие, снижает секрецию HCl в желудке, уменьшает газообразование в кишечнике. Возможно применение ЛС при беременности и в период грудного вскармливания.

H₂-блокаторы рецепторов гистамина (официально разрешен только Низатидин 300 мг/сутки (Тазак, Аксид) в РБ не зарегистрирован. Циметидин, ранитидин, фамотидин применять с осторожностью (FDA класс C). При лактации все H₂-блокаторы рецепторов гистамина противопоказаны.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП; применять с осторожностью лансопризол 30-60 мг/сутки во II и III триместрах беременности, по FDA класс B). Остальные ИПП по FDA класс C. При лактации все ИПП противопоказаны.

Тошнота и рвота у беременных.

От 50% до 90% беременных женщин страдают от тошноты и рвоты, известной как утреннее недомогание беременных. Первые упоминания об этом найдены в папирусах 2000 года до н.э. Допускается рвота 2-3 раза в сутки утром и натощак, как правило к 12-13 неделям беременности рвота прекращается. Если рвота встречается более чем 2-3 раза в сутки и изменяется самочувствие беременной, то проводится фармакотерапия для купирования рвоты.

Фармакотерапия тошноты и рвоты у беременных.

Метоклопрамид 30 мг/сутки (во 2 и 3 триместре беременности применяют только после строгого установления показания, по FDA класс B). Проведены только сравнительные исследования, официальных показаний нет.

Ондасетрон (4 мг 2 раза в сутки) при беременности (противопоказан в I триместре) возможен прием в II и III триместрах беременности только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода (по FDA класс C). На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание. Проведены только сравнительные исследования, официальных показаний нет.

Запор у беременных.

Запоры встречаются у 17%-50% беременных женщин. Запоры чаще встречаются в период от 17 до 36 недель беременности.

Слабительные ЛС при беременности.

Лекарственные средства выбора – осмотические слабительные (повышают осмотическое давление в кишечнике и уменьшают всасывание воды, что приводит к усилению моторики кишечника).

Осмотические слабительные:

- Неусвояемые сахара – ЛС выбора лактулоза (Дюфалак) 20-60 мл в сутки (доза подбирается индивидуально, по FDA класс B);

- Солевые слабительные – магнезия гидроксид (30-60 мл/сутки, эффективная доза составляет 0,8-1,8 г/сутки, принимают перед сном, доза подбирается индивидуально, доказательной базы нет).

ЛС, увеличивающие объем кишечного содержимого:

- Отруби – применять с осторожностью, соблюдать водный баланс (эффект наступает через 12-24 часа).

Лекарственные средства, стимулирующие перистальтику кишечника применять не рекомендуется:

- ЛС сенны (ограниченное применение при беременности (FDA класс C) и кормлении грудью);

- касторовое масло (FDA класс X; сокращение мускулатуры матки, повышение тонуса миометрия, тератогенный эффект – нарушение развития плода). Касторовое масло (рицинолевая кислота) противопоказано при лактации.

- бисакодил (FDA класс B); исследования мутагенности заказало FDA в 1998 году, учитывая его схожесть с фенолфталеином (имеет канцерогенный и токсический эффект, официальный запрет FDA в США в начале 1999 г.).

Лекарственные средства, размягчающие каловые массы применять не рекомендуется: докузат натрия, вазелиновое масло, миндальное масло.

Патология ЛОР-органов.

Ринит беременных.

Ринит беременных возникает вследствие гормональной перестройки в женском организме и связан с повышением уровня женских половых гормонов и усилением тока крови. Развивается отечность слизистых оболочек и затруднение носового дыхания. Ринит беременных встречается в 5%-32% случаев, возникает, как правило, в середине беременности, слабо выражен. В некоторых случаях ринит беременных требует применения ЛС.

Фармакотерапия ринита беременных.

Ринит беременных **рекомендуется** лечить натуральными средствами: капли и ингаляции с содержанием ментолового масла, промывание носа (назальный душ) специальными растворами (есть в свободной продаже) или отварами трав (ромашка).

Не рекомендуется использовать при беременности деконгестанты или сосудосуживающие ЛС (по FDA класс C): эфедрин, оксиметазолин, фенилэфрин, фенилпропаноламин (норэфедрин). Сосудосуживающие ЛС (α -адреномиметики), негативно влияют на плацентарное кровообращение (суживают сосуды плаценты), усиливают носовые кровотечения у беременных, могут вызвать привыкание.

Боль при беременности.

Головная боль встречается у беременных в 20% случаев. Наиболее частая причина головной боли – мигрень. Боль в области поясницы встречается у беременных в 30%-40% случаев.

Провоцирующие факторы возникновения приступа мигрени:

- голод
- употребление в пищу определенных продуктов: сыр, шоколад, цитрусовые, красное вино;
- физические раздражители: мерцающий свет, шум, резкие запахи;
- изменение погоды / климатической зоны;
- стрессовые состояния;
- физическая усталость, недосыпание.

Фармакотерапия головной боли.

- ЛС выбора – парацетамол (< 4 г/сутки; по FDA класс B);
- Ибупрофен (по FDA класс B, D III триместр), кетопрофен (по FDA класс C I и II триместр, класс D III триместр), напроксен (по FDA класс C I и II триместр, класс D III триместр) можно использовать в I и II триместрах беременности, нельзя использовать в III триместре беременности.

Ацетилсалициловую кислоту (АСК) в обычных дозах (325-650 мг/сут) нельзя использовать у беременных (по FDA класс C I и II триместр, класс D III триместр). При приеме АСК (325-650 мг/сутки) в I триместре беременности отмечаются врожденные аномалии клапанов сердца (тетрада Фалло) и челюсти (расщепления верхнего нёба). А прием АСК (325-650 мг/сутки) в III триместре беременности вызывает геморрагический синдром, снижение интеллектуального развития, снижение веса тела. Ацетилсалициловую кислоту в малых дозах (до 100 мг/сутки) можно использовать у беременных для предупреждения преэклампсии и эклампсии (под контролем врача).

Антибактериальные, противогрибковые лекарственные средства и беременность.

Отмечено, что 17-50% женщин во время беременности принимают АМЛС, 50,3% женщин во время беременности используют АМЛС местного действия, 21,5% - беременных женщин принимают системные АМЛС.

Особенности применения антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств у беременных (FDA).

Класс А – нистатин!

Класс В – пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (кроме имипенема), монобактамы, эритромицин, азитромицин (II и III триместр), метронидазол, тейкопланин, амфотерицин В.

Класс С – имипенем, аминогликозиды (кроме стрептомицина), макролиды (кроме 2 ЛС категории В), линкозамиды, фторхинолоны, полимиксины, нитрофурантоин, ванкомицин, линезолид, даптомицин, триметоприм, рифампицин, изониазид, хлорамфеникол, тинидазол, итраконазол, флуконазол.

Класс D – тетрациклины, сульфаниламиды, кларитромицин (в I триместре беременности).

Класс Х – талидомид, стрептомицин.

Класс N – спирамицин.

Противопротозойные ЛС – использовать во время беременности не рекомендуется;

Противовирусные ЛС – достоверных данных о безопасности использования во время беременности и кормления грудью нет (большинство ЛС относится к категории С).

Особенности применения антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств во время лактации.

Нельзя использовать во время лактации: фторхинолоны, гликопептиды, нифуроксазид, линкозамиды, линезолид, нитроимидазолы, хлорамфеникол, нитроксалин, ко-тримоксазол, рокситромицин, джозамицин, спирамицин, кларитромицин, mideкамицин, итраконазол, флуконазол.

Особенности применения H₁-антигистаминных лекарственных средств во время беременности.

- H₁-АГС 1-го поколения: хлорфенирамин и дифенгидрамин (категория В)

- H₁-АГС 2-го поколения: цетиризин, левоцетиризин и лоратадин (категория В)

Исследования данных H₁-АГС на животных не выявили риска отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было.

Особенности применения H₁-антигистаминных средств во время лактации.

H₁-АГС должны использоваться в период лактации только тогда, когда потребность в их использовании преодолевает риски для ребенка.

Проблемы обеспечения беременных и кормящих женщин витаминами и микроэлементами.

У беременных и кормящих женщин поливитаминовый дефицит (витамины группы В, витамин А, витамин Д) сочетается с недостатком железа (витамино-железодефицитная анемия).

Принципы применения лекарственных средств у женщин в период беременности и лактации очень хорошо сформулированы Вотчалом Б.Е.. «Поменьше лекарств, только то, что необходимо ...».

Раздел II

Частные вопросы клинической фармакологии

Глава 4

Клиническая фармакология противоаллергических лекарственных средств. Лекарственные средства и рецепторы. Анафилаксия, лекарственный анафилактический шок. Догоспитальный и госпитальный этапы оказания экстренной медицинской помощи

Клиническая фармакология противоаллергических лекарственных средств. Лекарственные средства и рецепторы.

Противоаллергические средства – лекарственные средства (ЛС) для лечения аллергических заболеваний (АЗ).

Основные принципы терапии аллергических заболеваний:

- устранение контакта с аллергенами;
- подавление освобождения медиаторов аллергии и их взаимодействия с рецепторами (антимедиаторные противоаллергические ЛС);
- аллергенспецифическая иммунотерапия АЗ, опосредованных IgE;
- обучение пациентов.

Для лечения АЗ применяют следующие группы противоаллергических ЛС:

- H_1 -антигистаминные средства системные и топические;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- антилейкотриеновые средства;
- глюкокортикостероиды топические и системные;
- моноклональные анти-IgE антитела.

Клинико-фармакологическая характеристика H_1 -антигистаминных ЛС

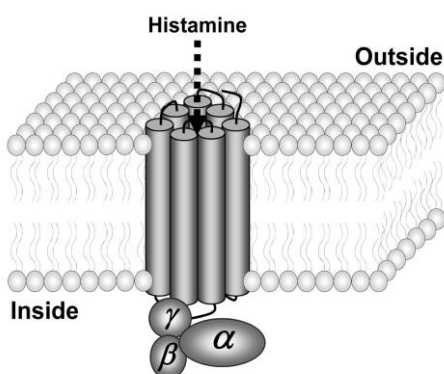
Гистамин обладает широким спектром биологической активности: играет важную роль в аллергических реакциях немедленного типа, воспалении, секреции желудочного сока, действует как нейромедиатор. Основным депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови – базофилы. Депонированный гистамин физиологически неактивен и не разрушается гистаминазой, моноаминоксидазой и др. Различают 4 типа гистаминовых рецепторов H_1 , H_2 , H_3 , H_4 , относящихся к семейству рецепторов, связанных с G-белками. В настоящее время установлено, что через все четыре известных типа рецепторов гистамин участвует в аллергическом воспалении, но ведущая роль принадлежит H_1 -рецепторам. Локализация H_1 -рецепторов: гладкие мышцы бронхов, сосудов, пищеварительной системы, мочевого пузыря, сердце, ЦНС. Активация H_1 -рецепторов сопровождается: повышением тонуса гладких мышц бронхов, ЖКТ и других гладкомышечных органов; снижением тонуса артерий и повышением тонуса вен; увеличением проницаемости капилляров; угнетением атриовентрикулярной проводимости в сердце; стимуляцией окончаний чувствительных нервов; активацией функций ЦНС. Установлена сопряженность стимуляции H_1 -рецепторов с активацией внутриклеточного фактора транскрипции ряда провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (ядерного фактора NF-kB), что указывает на участие гистамина в развитии поздней фазы аллергического ответа и аллергического воспаления.

H_1 -антигистаминные средства (H_1 -АГС) используются для лечения различных АЗ. H_2 -антигистаминные средства применяются с целью снижения секреции соляной кислоты, и иногда при лечении хронической крапивницы в комбинации с H_1 -АГС.

Механизм действия H_1 -антигистаминных средств. H_1 -рецептор состоит из 7 трансмембранных доменов (Рисунок 8). В настоящее время получены данные, свиде-

тельствующие о существовании 2-х конформационных форм рецептора – активной и неактивной, существующих в равновесном состоянии. Спонтанная активность рецептора, проявляющаяся в отсутствие агониста и занятия им рецептора, получила название «конституитивная рецепторная активность». Равновесие между активным и неактивным состоянием рецептора может смещаться в ту или другую сторону в зависимости от вида лиганда, воздействующего на рецептор. В случае действия агониста (в частности, гистамина) он связывается с трансмембранными доменами III и V и стабилизирует рецептор в активной конформации (Рисунок 8В). Н₁-АГС, не имеющие структурного сходства с гистамином, не противодействуют его связыванию с рецептором, а взаимодействуют с другими участками рецептора и вызывают смещение в сторону неактивного состояния. Например, цетиризин связывается с IV и VI трансмембранными доменами, что ведет к стабилизации рецептора в неактивном состоянии (Рисунок 8С). Таким образом, Н₁-АГС являются обратными агонистами Н₁-рецепторов гистамина.

A Histamine H₁-Receptor (GPCR)



B Active Receptor C Inactive Receptor

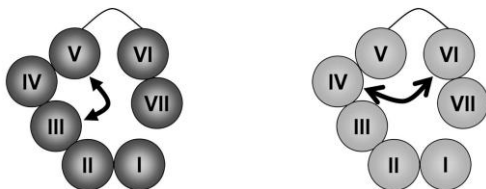


Рисунок 8 - Схема Н₁-рецептора гистамина

Классификация Н₁-антигистаминных средств. Н₁-АГС классифицируются в зависимости от химического строения на следующие основные группы: алкиламины, этаноламины, этилендиамины, фенотиазины, пиперазины, пиперидины и хинуклидины. Согласно функциональной классификации, Н₁-АГС подразделяются на средства 1-го поколения, проникающие через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), так называемые «седативные» и 2-го поколения, проникающие через ГЭБ в минимальной степени, «неседативные» (Таблица 13).

Требования к современным АГС сформулированы экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААКИ), 2003 г.:

- способность к селективному воздействию на Н₁-рецепторы;
- способность оказывать быстрый антиаллергический эффект;
- действие в течение 24 часов;
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными средствами;
- отсутствие токсического эффекта (высокий уровень безопасности).

Таблица 13 - Классификация H₁-антигистаминных средств

Химический класс	Функциональный класс	
	1-ое поколение	2-ое поколение
Алкиламины	хлорфенирамин,* фенирамин,* диметинден*	акривастин
Пиперазины	гидроксизин**, меклозин**	цетиризин (метаболит гидроксизина), левоцетиризин (L-энантиомер цетиризина)
Пиперидины	ципрогептадин, кетотифен	лоратадин, дезлоратадин (метаболит лоратадина), фексофенадин (метаболит терфенадина), эбастин, азеластин,*** левокабастин,*** олопатадин,*** рупатадин, биластин
Этаноламины	клемастин, дифенгидрамин (димедол), дименгидринат**, доксиламин,** карбиноксамин*	
Этилендиамины	хлоропирамин, антазолин*	
Фенотиазины	прометазин	
Хинуклидины	хифенадин, сехифенадин	

Примечания: *хлорфенирамин, фенирамин входят в состав комбинированных средств для лечения симптомов ОРВИ; диметинден, карбиноксамин (в составе назальных капель), антазолин (в составе назальных и глазных капель) применяются в комбинации с α -адреномиметиками; **классифицируются также: гидроксизин как анксиолитик; меклозин, дименгидринат - противорвотные средства; доксиламин – снотворное; ***азеластин, левокабастин - глазные капли, назальный спрей; олопатадин - глазные капли.

Клинико-фармакологическая характеристика H₁-АГС первого поколения

К настоящему времени накоплен более чем 60-ти летний опыт применения АГС 1-го поколения. Большинство из них хорошо всасываются как при парентеральном, так и при энтеральном введении, максимальной концентрации в плазме достигают через 1-2 часа, продолжительность действия составляет 4-12 часов. Для ЛС этой группы характерны большой объем распределения, биотрансформация в печени. Экскреция осуществляется преимущественно с мочой. Липофильность H₁-АГС 1-го поколения способствует прохождению плацентарного и гематоэнцефалического барьеров. АГС 1-го поколения имеют невысокую селективность к H₁-рецепторам и поэтому действуют непродолжительно, для получения клинического эффекта их необходимо использовать в высоких дозах и многократно (3-4 раза в сутки), так же они способны взаимодействовать с другими видами рецепторов.

Практически все H₁-АГС 1-го поколения обладают высокой аффинностью к мускариновым рецепторам. Проявлением М-холиноблокирующего действия H₁-АГС, используемых в терапевтических дозах, является сухость слизистых оболочек полости рта, носа, горла. Свойство уменьшать секрецию слизи может быть полезно при остром рините, но усиливает обструкцию дыхательных путей в связи с увеличением вязкости мокроты. Антимускариновое действие может приводить также к расширению зрачков и повышению внутриглазного давления, тахикардии, задержке мочеиспускания и др. H₁-АГС 1-го поколения производные пиперидина имеют высокую способность блокировать серотониновые рецепторы, что может с одной стороны давать дополнительный противоаллергический эффект, а с другой – вызвать такие побочные реакции как повы-

шение аппетита и увеличение массы тела. Фенотиазины обладают α -адреноблокирующим действием, что может вызвать ортостатическую гипотензию, головокружение, рефлекторную тахикардию. Отдельные АГС 1-го поколения (дифенгидрамин, прометазин) проявляют свойства местных анестетиков и способны блокировать ионные каналы кардиомиоцитов (I_{Kt} , I_{Na} и др.), что может привести к удлинению интервала Q-T и развитию желудочковой аритмии.

Влияние H_1 -АГС 1-го поколения на ЦНС. АГС 1-го поколения хорошо проникают через ГЭБ и блокируют от 50 до 90% H_1 -рецепторов головного мозга. Угнетающее влияние на ЦНС проявляется седативным и снотворным эффектами даже при использовании обычных терапевтических доз. Выраженность снотворного действия варьирует от легкой сонливости до глубокого сна. Седативное действие проявляется чувством вялости, снижением способности концентрировать внимание, нарушением координации. Все АГС 1-го поколения имеют в той или иной степени выраженное седативное действие, но наиболее оно заметно у этаноламинов, фенотиазинов, пиперидинов, пиперазинов, в меньшей степени – у этилендиаминов и алкиламинов. У последних может проявляться стимулирующее действие на ЦНС. Седативный эффект усиливается при сочетании с психотропными средствами и алкоголем. Иногда может возникнуть психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах у детей и в высоких токсических – у взрослых).

В клинической практике АГС 1-го поколения часто назначаются на ночь с целью либо нивелировать седативное действие, либо получить снотворный эффект у пациентов с сопутствующей бессонницей. Однако АГС 1-го поколения угнетают фазу быстрого сна и нарушают физиологический процесс сна. При этом необходимо учитывать, что продолжительность противоаллергического эффекта составляет 1,5-6 часов, а седативного – 24 часа. Доказано, что у детей, длительно либо часто получающих АГС 1-го поколения, снижается память, способность к обучению, запаздывает развитие эмоциональной сферы. Пожилые люди также особенно уязвимы к побочному действию H_1 -АГС 1-го поколения на ЦНС.

Противорвотное действие АГС, особенно проявляющееся у некоторых представителей (этанолламины – дифенгидрамин и дименгидринат), связано как с их H_1 -антигистаминным, так и с холинолитическим и седативным действием.

Отрицательной характеристикой «седативных» H_1 -АГС является развитие снижения терапевтической эффективности (тахифилаксия) при длительном применении, что требует замены средства каждые 10-14 дней. Механизмы возникновения тахифилаксии до настоящего времени не ясны.

Показания к назначению АГС 1-го поколения:

- инъекционные формы применяются при острых аллергических реакциях (крапивница, ангионевротический отек, токсико-аллергический дерматит и др.);
- премедикация перед хирургическими или диагностическими вмешательствами;
- кратковременная коррекция нарушений сна (дифенгидрамин, доксиламин);
- профилактика тошноты и головокружений при воздушной и морской болезни (дименгидринат);
- как адъювантные средства для анальгезии (дифенгидрамин).

Противопоказания:

- беременность и кормление грудью;
- работа, требующая психической и двигательной активности и внимания;
- задержка мочеиспускания;
- совместное применение с седативными, снотворными средствами, ингибиторами МАО, алкоголем.

С осторожностью – при бронхиальной астме, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, аденоме предстательной железы, глаукоме, нарушениях сердечного ритма, заболеваниях печени.

Взаимодействие. АГС 1-го поколения потенцируют действие М-холиноблокаторов, противосудорожных средств, нейролептиков, трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО, противопаркинсонических средств, усиливают центральное депрессивное действие общих анестетиков, седативных, снотворных средств, алкоголя.

Клинико-фармакологическая характеристика H₁-АГС второго поколения

Наличие выраженных побочных реакций и несовершенство H₁-АГС 1-го поколения способствовало разработке новых АГС 2-го поколения, вошедших в клиническую практику с 80-х годов XX века.

H₁-АГС 2-го поколения, в частности, цетиризин, лоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, дезлоратадин, были тщательно исследованы в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) в лечении аллергического риноконъюнктивита и хронической крапивницы. Современные H₁-АГС 2-го поколения обладают способностью к селективному воздействию на H₁-рецепторы, оказывают выраженное антиаллергическое действие, быстрый клинический эффект. Указанные ЛС практически не проникают через ГЭБ, поэтому не вызывают седативного и снотворного эффектов.

Параметры фармакокинетики H₁-АГС 2-го поколения хорошо изучены (Таблица 14). После перорального приема пик плазменной концентрации достигается в течение 1-2 часов. Период полувыведения находится в диапазоне от около 6 часов для цетиризина и левоцетиризина до 24-27 часов для лоратадина и дезлоратадина. Лоратадин и дезлоратадин метаболизируются в печени, цетиризин и левоцетиризин выводятся в неизмененном виде с мочой, фексофенадин – кишечником. Большинство H₁-АГС 2-го поколения имеют продолжительность действия не менее 24 часов, и применяются 1 раз в сутки. Толерантность к ним во время регулярного ежедневного приема не возникает. Период полувыведения интраназальных и офтальмологических H₁-АГС таких как азеластин, левокабастин, олопатадин колеблется от 7 до 40 часов, тем не менее, все они назначаются с 6-12-часовыми интервалами из-за вымывания из слизистой оболочки носа или конъюнктивы.

Таблица 14 - Фармакокинетика антигистаминных ЛС 2-го поколения у здоровых взрослых

ЛС	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Начало действия, ч	Продолжительность действия, ч
Лоратадин (метаболит: descarboethoxy-loratadine)	1,2±0,3 (1,5±0,7)	7,8±4,2 (24±9,8)	2	24
Дезлоратадин	1-3	27	2-2,6	≥24
Цетиризин	1,0±0,5	6,5-10	0,7	≥24
Левоцетиризин	0,8±0,5	7±1,5	0,7	>24
Фексофенадин	1-3	11-15	1-3	24
Рупатадин	0,75-1,0	6 (4,3-14,3)	2	24

Примечание: T_{max} - время достижения максимальной концентрации в плазме после первой дозы (ч); T_{1/2} - период полувыведения (ч).

Важной характеристикой H₁-АГС 2-го поколения является их способность оказывать дополнительный противовоспалительный эффект за счет ингибирования хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, уменьшения экспрессии на эндотелиальных клетках молекул адгезии (ICAM-1), ингибирования IgE-зависимой активации тромбоцитов и выделения цитотоксических медиаторов. Следует учитывать, что для проявления про-

тивовоспалительного действия требуется регулярное ежедневное применение Н₁-АГС 2-го поколения, а не прием по «требованию».

Среди Н₁-АГС 2-го поколения выделяют:

- «метаболизируемые» средства, оказывающие терапевтический эффект только после прохождения метаболизма в печени с участием изофермента СYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений (лоратадин, эбастин, рупатадин);
- активные метаболиты – ЛС, поступающие в организм сразу в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, биластин).

Действие «метаболизируемых» Н₁-АГС 2-го поколения может зависеть от вариабельности экспрессии фермента СYP3A4 системы цитохрома P450 печени. Такая вариабельность может быть обусловлена генетическими факторами, заболеваниями органов гепатобилиарной системы, одновременным приемом ряда ЛС (макролиды, противогрибковые средства производные азола и др.), продуктов (грейпфрут), оказывающих ингибирующее воздействие на оксигеназную активность СYP3A4 системы цитохрома P450. В больших дозах или в сочетании с ингибиторами цитохрома P450 у таких АГС 2-го поколения как терфенадин и астемизол установлена способность вызывать удлинение интервала QT и развитие полиморфных желудочковых аритмий, в связи с чем, в настоящее время данные ЛС сняты с производства. Исследования кардиобезопасности лоратадина, цетиризина, эбастина, фексофенадина, азеластина, дезлоратадина и левоцетиризина показали отсутствие кардиотоксического эффекта у данных ЛС.

Преимущества активных метаболитов: быстрота развития эффекта; предсказуемость противоаллергического действия; возможность совместного приема с ЛС и продуктами, подвергающимися метаболизму изоферментом СYP3A4 цитохрома P450.

Применение. Н₁-АГС 2-го поколения являются ЛС выбора для лечения таких заболеваний как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и крапивница, что подтверждено соответствующими РКИ (уровень доказательности А).

Пероральные Н₁-АГС 2-го поколения эффективно предотвращают и облегчают чихание, зуд и насморк, которые являются проявлениями ранней фазы аллергической реакции, и несколько уменьшают заложенность носа, отражающую позднюю фазу аллергического ответа. Пероральные Н₁-АГС более эффективны, чем кромоны и монтелукаст, но менее эффективны, чем интраназальные глюкокортикоиды. Интраназальные Н₁-АГС имеют более быстрое начало действия, чем пероральные средства (например, 15 минут для азеластина).

У пациентов с аллергическим конъюнктивитом пероральные и конъюнктивальные Н₁-АГС облегчают слезотечение, зуд, покраснение и отек слизистой век. Офтальмологические средства имеют быстрое начало действия (3-15 минут) и дополнительно могут облегчать назальные симптомы.

Антигистаминные средства 2-го поколения являются ЛС выбора для лечения острой (продолжительность менее 6 недель) и хронической крапивницы. Высококачественные испытания таких ЛС как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин подтверждают, что они снижают симптомы и улучшают качество жизни пациентов с хронической крапивницей. Пациенты, не отвечающие на стандартные дозы этих ЛС, могут реагировать на увеличение суточной дозы до 4-х кратной. Использование высоких доз Н₁-АГС 2-го поколения требует обоснования назначения и получения информированного согласия пациента (The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for definition, classification, diagnosis, and management of urticaria, 2018).

Применение Н₁-АГС при ряде заболеваний не подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях. Н₁-АГС не являются ЛС первого выбора при лечении атопического дерматита, бронхиальной астмы, анафилаксии и наследственного ангионевротического отека.

H₁-АГС продолжают широко использоваться для симптоматического лечения острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей, острого отита, синусита, полипов носа, неспецифического кашля, неспецифического зуда. Однако доказательная база их эффективности и безопасности при этих заболеваниях слабая или вообще не поддерживается исследованиями, отвечающими современным стандартам. Следует отметить, что применение АГС 2-го поколения обосновано у пациентов с острыми вирусными инфекциями дыхательных путей и сопутствующими аллергическими заболеваниями.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость; беременность; лактация.

Побочные реакции. Отсутствие седативного эффекта или чрезвычайно слабые его проявления – одно из важных преимуществ АГС II поколения. В то же время, некоторые из них, например цетиризин и левоцетиризин, оказывают седативное действие при применении в терапевтических дозах у 4-16% пациентов. Пациентам с проявлениями сонливости на фоне приема АГС II поколения целесообразно воздерживаться от управления автомобилем, занятий потенциально опасными видами деятельности или управления механизмами, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, приема алкоголя. При применении АГС, вовлекающих в метаболизм цитохром Р450 следует избегать назначения ЛС, которые конкурируют с ними за печеночный метаболизм.

Взаимодействие. ЛС, которые являются ингибиторами СYP3A4, могут увеличивать концентрацию «метаболизуемых» АГС 2 поколения в крови. К ним относятся: противогрибковые средства: кетоконазол, итраконазол; антибактериальные средства: эритромицин, кларитромицин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; антидепрессанты: флуоксетин, флувоксамин, противовирусные средства: индинавир, саквинавир; некоторые ЛС других групп: дилтиазем, бромокриптин, амиодарон.

Особое положение занимают **H₁-АГС производные хинуклидина**: хифенадин (*Фенкарол*), и сехифенадин (*Гистафен*), созданные в лаборатории академика М.Д. Машковского в начале 80-х гг. XX столетия. Они имеют свойства как АГС 1-го поколения (короткая продолжительность действия, антисеротониновый эффект), так и 2-го поколения (низкая липофильность, отсутствие значимой холинолитической и адренолитической активности). Помимо H₁-антигистаминного действия, хифенадин и сехифенадин уменьшают содержание гистамина в тканях за счет активации фермента диаминооксидазы (гистаминазы), инактивирующей гистамин. Сехифенадин отличается от хифенадина тем, что в большей степени блокирует серотониновые рецепторы, что проявляется более выраженным противозудным эффектом.

H₁-АГС во время беременности и в период лактации. H₁-АГС 1-го поколения хлорфенирамин и дифенгидрамин (димедрол) и 2-го поколения – цетиризин, левоцетиризин и лоратадин отнесены FDA к категории «В», то есть исследования на животных не выявили риска отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было, применение возможно только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и новорожденного. Тем не менее, особую осторожность следует соблюдать при использовании H₁-АГС 1-го поколения, так как при применении в больших дозах они вызывают сокращение матки из-за окситоциноподобного эффекта. Кроме того, если большие дозы «седативных» H₁-АГС применяются непосредственно перед родами, новорожденные могут иметь симптомы абстиненции, например, дрожь, раздражительность.

Другие H₁-АГС обозначаются как категория «С». Это означает, что исследования на животных выявили отрицательное воздействие ЛС на плод, а надлежащих исследований у беременных не проводилось.

H₁-АГС секретируются в материнское молоко. Грудные дети получают примерно 0,1% от дозы, принятой матерью внутрь.

Применение H₁-АГС в детском возрасте. Учитывая неблагоприятные эффекты АГС 1-го поколения на ЦНС, FDA признано нежелательным их назначение детям до 6-ти лет. АГС 2-го поколения цетиризин и дезлоратадин изучены у детей в возрасте от 6 до 11 месяцев в РКИ продолжительностью несколько недель. Лоратадин, левоцетиризин могут применяться у детей с 2-х лет, фексофенадин – с 6 лет, биластин – с 12 лет.

Применение H₁-АГС у пожилых людей. Пожилые люди имеют повышенную чувствительность к нежелательному действию H₁-АГС 1-го поколения на ЦНС. Анти-мускариновые эффекты «седативных» H₁-АГС, такие как мидриаз, сухость глаз и сухость во рту, задержка мочи, и анти- α -адренергические эффекты, такие как головокружение и гипотензия также потенциально неблагоприятны у пожилых людей. Эффективной и безопасной альтернативой классическим АГС в пожилом возрасте являются H₁-АГС 2-го поколения.

Отравление H₁-АГС. При передозировке H₁-АГС 1-го поколения преобладают симптомы со стороны ЦНС. У взрослых отмечается угнетение ЦНС, приводящее к выраженной сонливости, затем спутанности сознания и коме. У младенцев и детей, как правило, наблюдается парадоксальное возбуждение ЦНС, что проявляется раздражительностью, гиперактивностью, бессонницей, галлюцинациями, возможно развитие судорог. Некоторые H₁-АГС 1-го поколения (например, димедрол) обладают дозозависимым кардиотоксическим действием и могут вызывать синусовую тахикардию, суправентрикулярную и желудочковую аритмии. Зарегистрированы смертельные случаи, вызванные передозировкой H₁-АГС 1-го поколения. При передозировке H₁-АГС 2-го поколения возможны спутанность сознания, диарея, головокружение, повышенная утомляемость, головная боль, недомогание, мидриаз, зуд, беспокойство, слабость, седативный эффект, сонливость, ступор, тахикардия, тремор, задержка мочи.

Стабилизаторы мембран тучных клеток

К группе стабилизаторов мембран тучных клеток относится производное кромона – кромоглициевая кислота. Также выделяют H₁-АГС, обладающие способностью тормозить активацию тучных клеток. К ним относятся кетотифен и азеластин.

Предполагается, что стабилизаторы мембран тучных клеток препятствуют входу кальция в тучные клетки, блокируя мембранные каналы для ионов хлора. В результате угнетается кальцийзависимая дегрануляция тучных клеток и высвобождение из них медиаторов аллергии – гистамина, триптазы, гепарина, серотонина и др.

Стабилизаторы мембран тучных клеток предупреждают (но не купируют) бронхоспазм, уменьшают отек слизистых оболочек и их гиперреактивность.

Кромоглициевая кислота практически нерастворима в липидах, поэтому плохо всасывается при приёме внутрь и оказывает местный эффект на месте введения. Применяется ингаляционно (порошок или аэрозоль), в форме назального спрея, глазных капель, капсул для приема внутрь.

Показания к применению кромоглициевой кислоты: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия и аллергические заболевания ЖКТ (внутри), бронхиальная астма (БА). Для профилактики приступов удушья у пациентов с БА легкой степени тяжести кромоглициевая кислота менее эффективна, чем низкие дозы ингаляционных ГКС (уровень доказательности В). Противовоспалительное действие развивается постепенно, в течение 2-12 нед. Кратность применения – 4 раза в день. Побочные реакции незначительны. В редких случаях кромоглициевая кислота при ингаляционном применении вызывает раздражение слизистой оболочки глотки и трахеи, сухость во рту, охриплость голоса, кашель, кратковременный бронхоспазм. Кромоны не вошли в рекомендации GINA последних пересмотров (2014-2019 гг.) в качестве средств базисной терапии БА.

Кетотифен и азеластин, являющиеся представителями разных химических групп, обладают помимо антигистаминного действия способностью тормозить активацию кле-

ток-мишеней аллергии. На разнообразных моделях *in vitro* получены эффекты снижения секреторной активности тучных клеток, уменьшения хемотаксиса и активации нейтрофилов и эозинофилов. Однако следует подчеркнуть, что использованные *in vitro* концентрации этих соединений существенно превышали те, которые могут применяться *in vivo*.

Кетотифен хорошо и полностью всасывается при пероральном применении, терапевтическую концентрацию в крови определяют в течение 10-12 ч. после приёма. Проникает через ГЭБ и оказывает седативное и снотворное действие. Метаболизируется в печени, метаболиты приблизительно в равных соотношениях выводятся с мочой и жёлчью. Клинический эффект развивается через 6-8 нед. Показания для применения: лечение хронической крапивницы, атопического дерматита в качестве терапии 2-ой, 3-ей линии. Применяется внутрь по 1 мг 2 раза в день. Для лечения БА кетотифен в настоящее время не рекомендуется, т.к. оказывает недостаточно выраженный противовоспалительный эффект и угнетает ЦНС.

Антилейкотриеновые средства

Цистеиниловые лейкотриены (ЛТ) C₄, D₄, E₄ вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на различные стимулы (аллергены, физическая нагрузка, НПВС) и играют важную роль в развитии аллергического воспаления. ЛТ представляют собой жирные кислоты, образующиеся из арахидоновой кислоты под воздействием фермента 5-липоксигеназы. ЛТ высвобождаются из тучных клеток, базофилов, эозинофилов и связываются с рецепторами, локализованными на мембранах клеток. В настоящее время выделено 3 основных типа рецепторов для цистеиниловых ЛТ. Рецепторы 1-го типа – это основные рецепторы, опосредующие эффекты ЛТ при БА. В результате действия ЛТ развивается стойкий бронхоспазм, гиперсекреция слизи, увеличивается сосудистая проницаемость, стимулируется хемотаксис клеток, участвующих в аллергическом воспалении.

Классификация антилейкотриеновых средств:

- антагонисты рецепторов цистеиниловых ЛТ 1-го типа (CysLT₁): монтелукаст* (*Сингуляр, Синглон, Монтемед*), зафирлукаст (*Аколат*);
- ингибиторы 5-липоксигеназы: zileuton (*Зифло*).

* зарегистрирован в Беларуси

Антагонисты ЛТ рецепторов конкурентно и селективно блокируют CysLT₁-рецепторы и оказывают бронходилатирующий и противовоспалительный эффекты. Принимаются внутрь, хорошо всасываются из ЖКТ, метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно с жёлчью.

Показания к назначению антагонистов ЛТ рецепторов: длительное лечение (базисная терапия) БА и аллергического ринита у взрослых и детей с 2 лет. В лечении легкой персистирующей формы БА антагонисты ЛТ рецепторов могут использоваться в качестве монотерапии как альтернатива низким дозам ингаляционных ГКС (ИГКС). Также возможно применение ингибиторов ЛТ рецепторов в комбинации с ИГКС, особенно у пациентов с гиперчувствительностью к НПВС, постнагрузочным бронхоспазмом.

Антагонисты ЛТ рецепторов имеют высокий профиль безопасности, однако возможно развитие тромбоцитопении, нарушений функции печени, желтухи и гепатита, со стороны нервной системы – тревожных состояний, депрессии, тремора.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко применяются для лечения АЗ. Действие ГКС при аллергическом воспалении обусловлено многими факторами. ГКС опосредованно, увеличивая экспрессию определенных генов, стимулируют продукцию белков, обладающих противовоспалительным эффектом, ведущим из которых является липокортин-1,

подавляющий активность фосфолипазы А₂, что приводит к угнетению либерации арахидоновой кислоты и торможению образования медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, тромбксана А₂, фактора активации тромбоцитов и др.). Кроме того, ГКС тормозят транскрипцию «воспалительных» генов, что приводит к уменьшению образования в клетках ряда цитокинов (IL-1,-2,-3,-4,-5-6,-8, ФНО-α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), ЦОГ-2, других провоспалительных белков и пептидов. Описанный механизм молекулярного действия ГКС лежит в основе их действия на клетки, участвующие в аллергическом воспалении. ГКС тормозят высвобождение из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других медиаторов аллергии; уменьшают продукцию и секрецию цитокинов и арахидонатов макрофагами, Т-лимфоцитами, эпителиальными клетками; уменьшают число тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов; снижают проницаемость эндотелия и секрецию слизистых желез; повышают экспрессию β-адренергических рецепторов гладкомышечными клетками.

В зависимости от пути введения ГКС разделяют на:

- ГКС системного действия
- топические ГКС (ингаляционные, интраназальные, конъюнктивальные, для наружного применения).

ГКС для системного применения можно разделить на несколько групп:

по происхождению:

- природные (гидрокортизон);
- синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон);

по продолжительности действия:

- короткого действия (гидрокортизон);
- средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон);
- длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

ГКС обладают минералокортикоидной активностью: задерживают в организме натрий и воду за счет увеличения реабсорбции в почечных канальцах, стимулируют выведение калия. Эти эффекты более характерны для природных ГКС, в меньшей степени – для синтетических. У фторированных ГКС (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) минералокортикоидная активность практически отсутствует.

При назначении ГКС необходимо учитывать их эквивалентные дозы: по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона.

Суточные дозировки ГКС (в преднизолоновом эквиваленте):

низкие – $\leq 7,5$ мг per os

средние – $> 7,5$ мг < 30 мг

высокие – > 30 мг < 100 мг

очень высокие – > 100 мг

пульс-терапия – > 250 мг/сут. внутривенно

Сравнительная характеристика системных ГКС представлена в таблице 15.

Показания. Как правило, системные ГКС при АЗ применяются кратковременно (в течение 1-10 дней) в экстренных ситуациях: анафилактический шок, ангионевротический отек, среднетяжелые и тяжелые кожные аллергические реакции на ЛС, обострение БА и т.п. Кратковременное применение ГКС обычно не приводит к развитию побочных реакций, возможна их быстрая отмена.

Противопоказания для назначения ГКС являются относительными, но должны приниматься во внимание при планировании длительной терапии. В неотложных ситуациях единственным противопоказанием для системного применения ГКС является гиперчувствительность.

Относительные противопоказания к назначению ГКС: сахарный диабет; психические заболевания, эпилепсия; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; выраженный остеопороз; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелая сердечная недостаточность.

Таблица 15 - Сравнительная характеристика системных ГКС

ГКС	Период полу- жизни, ч		Противово- спалитель- ная актив- ность	Эквива- лентная доза, мг	Минерало- корти- коидная активность	Порого- вая доза, мг/сут
	в плаз- ме	в тка- нях				
Короткого действия						
Кортизон	0,5	8-12	0,8	25	0,8	30
Гидрокортизон	1,5	8-12	1	20	1	30
Средней продолжительности действия						
Преднизолон	3-4	18-36	4	5	0,3	10
Метил- преднизолон	3-4	18-36	5	4	0	8
Длительного действия						
Триамцинолон	>3-4	28-48	5	4	0	8
Дексаметазон	>5	36-72	30	0,75	0	2
Бетаметазон	>5	36-72	25-40	0,75	0	2

В клинической практике при необходимости длительной терапии пероральными ГКС чаще всего используются преднизолон и метилпреднизолон. Дексаметазон и другие фторсодержащие ГКС длительного действия обладают мощным противовоспалительным эффектом, но приводят к быстрому развитию побочных реакций.

Режимы длительной терапии пероральными ГКС

Непрерывный режим используется наиболее часто и предусматривает ежедневный прием суточной дозы. При этом $\frac{2}{3}$ - $\frac{3}{4}$ суточной дозы преднизолона назначают утром, $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ – днем. Поддерживающая доза (5-10 мг) может приниматься однократно утром. Однократный прием при непрерывном (ежедневном) варианте снижает побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт и функцию надпочечников, сохраняя достаточную клиническую эффективность.

При **альтернирующем** режиме установленную 48-часовую дозу ГКС назначают однократно утром через день. При таком способе проведения терапии ГКС уменьшается частота и тяжесть таких побочных реакций, как снижение функции надпочечников, развитие интеркуррентных инфекций и выраженность катаболических проявлений.

При **интермиттирующем** варианте терапии прием установленной суммарной недельной дозы ГКС осуществляют 3-4 дня подряд, в оставшиеся дни недели делается перерыв.

При длительной терапии снижение дозы системных ГКС до поддерживающей должно быть постепенным: по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ таблетки в 7-10 дней.

Побочные реакции при использовании системных ГКС:

Костно-мышечная система:

- миопатия;
- остеопороз;
- патологические переломы;
- компрессионные переломы позвонков;
- асептический некроз головки бедренной кости.

Желудочно-кишечный тракт:

- стероидные язвы желудка и кишечника;
- кровотечения, перфорации;

- эзофагит;
- диспепсия;
- панкреатит.

Кожа:

- кровоизлияния;
- угри;
- стрии;
- истончение кожи;
- атрофия кожи и подкожной клетчатки при внутримышечном введении (наиболее опасно введение в дельтовидную мышцу).

Эндокринная система:

- задержка полового созревания;
- угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- замедление роста у детей;
- нарушение менструального цикла (вторичная аменорея);
- стероидный диабет, манифестация латентного диабета.

Иммунитет:

- обострение или развитие вирусных, бактериальных, грибковых или паразитарных инфекций.

Метаболические реакции:

- гипергликемия;
- гиперлипидемия;
- повышение аппетита;
- кушингоидный синдром;
- отрицательный азотистый баланс.

Суммарное число побочных реакций различных системных ГКС:

- преднизолон –19;
- триамцинолон –15;
- метилпреднизолон – 8;
- дексаметазон – 29;
- бетаметазон –18.

Методы контроля побочных реакций:

- наблюдение за динамикой массы тела;
- контроль артериального давления;
- исследование уровня глюкозы в крови и моче;
- контроль электролитного состава плазмы;
- контроль за состоянием желудочно-кишечного тракта;
- осмотр окулиста для выявления катаракты;
- контроль возникновения инфекционных осложнений.

Лекарственные взаимодействия ГКС представлены в таблице 16.

Топические ГКС занимают исключительно важное место в лечении АЗ. Они отличаются друг от друга по химической структуре, а также по силе местного противовоспалительного действия.

Создание галогенированных соединений (включение в молекулу галогенов – фтора или хлора) позволило увеличить противовоспалительный эффект и уменьшить системное побочное действие при местном применении вследствие меньшей абсорбции ЛС.

Ингаляционные и интраназальные ГКС. Современные ингаляционные и интраназальные ГКС (Таблица 17) обладают следующими свойствами: высокая липофильность (позволяет ГКС проникнуть внутрь клетки); селективность и высокое сродство к рецепторам; низкая биодоступность; высокая скорость метаболизма до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень. Клинико-фармакологическая характеристика

ИГКС см. главу «Клинико-фармакологическая характеристика антибронхообструктивных и базисных противовоспалительных лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких».

Таблица 16 - Лекарственные взаимодействия ГКС

Антикоагулянты НПВС	При одновременном применении ГКС с антикоагулянтами возможно усиление противосвертывающего действия последних; с НПВС – увеличивается вероятность возникновения кровотечений
Противодиабетические средства	Уменьшается скорость снижения уровня глюкозы в крови
Сердечные гликозиды	Усиливается риск развития гликозидной интоксикации
Рифампицин	Ослабление терапевтического действия рифампицина
Диуретики (тиазидные, петлевые)	Возможно усугубление нарушений электролитного обмена, потенцирование гипокалиемии

Таблица 17 - Ингаляционные и интраназальные ГКС

МНН	Торговые названия	Форма выпуска
Беклометазона ди-пропионат	Беклазон Эко, Бекотид, Насобек* и др.	ДАИ, ПИ 50, 100, 250 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Флутиказона пропионат	Фликсотид, Селефлу, Фликсоназе*, Назофан*	ДАИ, ПИ 50, 125, 250 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Будесонид	Пульмикорт, Будесонид-интели, Будесонид-интели*	Суспензия для ингаляций дозированная 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл; ПИ 100, 200 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Мометазона фуорат	Асманекс, Назонекс*, Морезон*	ПИ 200, 400 мкг/доза; 50 мкг/доза*
Циклесонид	Альвеско	ДАИ 40, 80, 160 мкг/доза
Флутиказона фуорат	Авамис*	27,5 мкг/доза

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ – порошковый ингалятор,

* спрей назальный дозированный.

Показания для назначения интраназальных ГКС:

- аллергический ринит
- неаллергический/неинфекционный ринит
- полипоз носа.

Побочные реакции интраназальных ГКС: местные

- зуд в носу, чихание, сухость и жжение слизистой носа и глотки;
- носовые кровотечения;
- изъязвление слизистой оболочки полости носа, перфорация носовой перегородки (очень редко).

При длительном назначении высоких доз нельзя исключить риск проявления системного действия, включая угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности кости, катаракту.

ГКС для наружного применения являются ЛС выбора при лечении пациентов с atopическим дерматитом и контактным аллергическим дерматитом.

Согласно Европейской классификации (Niedner, Schopf, 1993) по потенциальной активности местных стероидов выделяют 4 класса:

- слабые (класс I) – гидрокортизон 0,1-1%, преднизолон 0,5%, флуоцинолона ацетонид 0,0025%;

- средней силы (класс II) – алклометазон 0,05%, бетаметазона валерат 0,025%, триамцинолона ацетонид 0,02%, 0,05%, флуоцинолона ацетонид 0,00625% и др.;
- сильные (класс III) – бетаметазона валерат 0,1%, бетаметазона дипропионат 0,025%, 0,05%, гидрокортизона бутират 0,1%, метилпреднизолона ацепонат 0,1%, мометазона фуруат 0,1%, триамцинолона ацетонид 0,025%, 0,1%, флутиказона пропионат 0,05%, флуоцинолона ацетонид 0,025% и др.;
- очень сильные (класс IV) – клобетазола пропионат 0,05%.

Для применения в клинической практике предложена **классификация топических ГКС (ТГКС)** для наружного применения по поколениям:

Первое поколение

- гидрокортизона ацетат – обладает наиболее мягким противовоспалительным действием

Второе поколение

- преднизолон – оказывает средний по степени выраженности эффект

Третье поколение – фторированные ТГКС

- «сильные»: бетаметазон (Целестодерм-В, Ц-дерм), флуоцинолона ацетонид (Синаф, Флуцинар)
- «очень сильные»: клобетазол (Дермовеит, Кловейт)

Четвертое поколение – нефторированные ТГКС

- «сильные»: гидрокортизона-17-бутират (Локоид, Латикорт), мометазона фуруат (Элоком, Момедерм), метилпреднизолона ацепонат (Адвантан)

Фторированные ТГКС обладают высокой противовоспалительной и противоаллергической активностью. Они очень мало всасываются через кожу и практически не оказывают резорбтивного эффекта, однако обладают выраженными местными побочными реакциями. Созданные в последние годы ТГКС IV поколения сочетают положительные свойства своих предшественников: обладают высокой активностью, сравнимой с силой действия фторированных ТГКС, и минимальными местными побочными реакциями.

Проникновение ТГКС через кожу зависит от места нанесения ЛС, возраста пациента, свойств активных компонентов и основы ЛС, стадии заболевания (состояния кожи).

Структура кожи на разных участках тела существенно отличается, соответственно различной является и ее проницаемость. Кожа лица достаточно чувствительна к влиянию ТГКС. Роговой слой здесь тонкий, отличается высокой плотностью (на единицу площади) сальных и потовых желез, что облегчает проникновение ЛС. Высокая чувствительность характерна для областей паха и мошонки, сгибов и других крупных складок. Например, проникновение через кожу мошонки происходит в 30 раз быстрее, чем через кожу предплечья. Учитывая эти факторы, на область лица, шеи, паховую и подмышечную области применяют только нефторированные ТГКС. Из-за развития местных побочных реакций применение фторсодержащих ТГКС ограничено в педиатрической практике.

Терапевтическому успеху способствует не только правильно подобранный ТГКС, но и его лекарственная форма в зависимости от стадии воспаления, что определяет глубину проникновения ЛС в кожу. Степень этого проникновения максимальна при применении ТГКС в форме мази, значительно меньше в форме крема и совсем незначительна в форме раствора (лосьона). Сухая кожа малодоступна для проникновения наружного кортикостероида, но увлажнение рогового слоя эпидермиса мазевой основой в несколько раз увеличивают проницаемость кожи. Стандартные мази на жировой основе при острых экссудативных проявлениях дерматозов чаще всего приводят к еще большему обострению воспалительного процесса, а применение крема или мази на гидрофильных основах при сухих дерматозах с явлениями шелушения и лихенизации не оказывает выраженного действия. Поэтому при хронических дерматозах, сопровождающихся сухостью, шелушением, лихенизацией, целесообразнее применять мази и жирные мази. При острых процессах с отеком, везикуляцией, мокнутием предпочтение отдается лосьонам, аэрозолям, кремо, кремам и липокремам (Рисунок 9). На волосистую

часть головы, лицо, складки желательно наносить лосьоны, аэрозоли, гели и кремы, не содержащие жировой основы.



Рисунок 9 - Выбор основы ТГКС

С целью стандартизации количества нанесенного ТГКС на пораженный участок кожи было предложено его дозировать, что позволит избежать ситуаций, при которых лечение может оказаться неэффективным в результате использования слишком малых доз ЛС либо привести к развитию побочных реакций при избыточном его нанесении. За одну единицу принимают количество ЛС, нанесенное на концевую фалангу указательного пальца (ЕКП) взрослого человека, что составляет 0,5 г мази или крема. Нанесение ТГКС производится из расчета количества единиц в зависимости от локализации поражения. Например, для ребенка старше 10 лет ЕКП на лицо и шею, одну руку, одну кисть, одну ногу, одну стопу, соответственно, составит: 2,5; 3; 1; 6; 2 ЕКП.

Из местных побочных реакций топических ГКС могут регистрироваться: атрофия кожи (стрии, сглаженность фолликулярного рисунка); телеангиоэктазии; задержка регенерации; активация вирусной, бактериальной, грибковой инфекций; периоральный/периорбитальный дерматит, розацеоподобный дерматит; изменение функции сальных желез (стероидные угри); гипертрихоз; реактивный дерматит, обусловленный «синдромом отмены»; замедление репаративных процессов; тахифилаксия (привыкание) и так называемый «эффект отдачи» или «рикошет-синдром». При длительном применении высокоактивных ТГКС на обширные поверхности кожи, в особенности у маленьких детей, может развиваться и нежелательное системное действие. Вместе с тем при тщательном следовании правилам и режимам назначения ТГКС развитие вышеуказанных нежелательных явлений в результате их использования можно свести к минимуму.

При воспалительных дерматитах, осложненных микробной инфекцией целесообразно применять комбинированные наружные ЛС, содержащие помимо ГКС антибиотик, эффективный в отношении стафилококка (фузидиевую кислоту, гентамицин, неомицин и др.), противогрибковое средство (клотримазол, натамицин и др.), антисептик (клиохинол и др.)

Применение комбинированных ЛС показано в течение непродолжительного периода времени (не более 2-х недель) в связи с высоким риском увеличения роста устойчивых штаммов бактерий и грибов.

При заболеваниях с выраженными гиперкератическими проявлениями (некоторые формы псориаза, экземы, красного плоского лишая) с успехом применяются ТГКС в сочетании с кератолитическими средствами (салициловой кислотой, мочевиной) в определенной концентрации (*Дипросалик*, *Лоринден С* и др.). Кератолитики усиливают проникновение ЛС непосредственно в очаг поражения.

Противопоказания к назначению ТГКС:

- угревая сыпь;

- периоральный дерматит;
- туберкулез кожи, сифилис, лепра;
- вирусные и гельминтные поражения кожи;
- грибковые инфекции кожи;
- пиодермии;
- кожные реакции после вакцинации;
- язвенные, эрозивные и раневые дефекты кожи;
- гиперчувствительность к ГКС.

Моноклональные анти-IgE антитела см. «Современные принципы фармакотерапии бронхиальной астмы».

Анафилаксия, лекарственный анафилактический шок. Догоспитальный и госпитальный этапы оказания экстренной медицинской помощи.

Нежелательные реакции на лекарственные средства (ЛС) регистрируются примерно у 10% жителей планеты и 20% госпитализированных пациентов, среди них на долю лекарственной гиперчувствительности (ЛГЧ) приходится около 15%.

Термин «лекарственная гиперчувствительность» объединяет лекарственную аллергию (ЛА) и неаллергическую гиперчувствительность. ЛА определяется как повышенная чувствительность организма к ЛС, в основе которой лежат иммунологические реакции с участием антител или Т-клеток. Большинство ЛС представляют собой неполные аллергены (гаптены) и приобретают иммуногенные свойства после связывания с различными белками организма. ЛС, представляющие собой полноценные антигены, являются высокомолекулярными соединениями белкового происхождения. Например, многие биотехнологические и иммунобиологические ЛС – это белки, имеющие значительно более крупный размер и сложный состав молекулы по сравнению с синтезируемыми химическим путем ЛС и обладающие высокой иммуногенностью. Вместе с тем, известны некоторые низкомолекулярные ЛС, способные активизировать иммунокомпетентные клетки, как полноценные антигены. Примерами таких ЛС являются четвертичные аммонийные соединения – нейромышечные релаксанты. В качестве аллергенов и гаптенов могут выступать метаболиты ЛС. Иммунные механизмы ЛГЧ представлены в Таблице 18. Нередко реакции ЛГЧ могут протекать с участием одновременно нескольких иммунологических механизмов.

Неаллергическая ЛГЧ обусловлена неиммунологическими механизмами, такими как: неспецифическое высвобождение гистамина из тучных клеток или базофилов (например, опиаты, рентгеноконтрастные средства, ванкомицин); накопление брадикинина (ингибиторы АПФ); активация комплемента (например, протамин); изменения метаболизма арахидоновой кислоты (НПВС), фармакологическое действие определенных субстанций индуцирующих бронхоспазм (например, сероводород (SO₂), высвобождаемый из фармакологических субстратов, содержащих сульфиты).

В конце 90-х годов 20 века Pichler W.J. была выдвинута новая концепция взаимодействия ЛС с рецепторами клеток иммунной системы, участвующими в процессе распознавания антигенов, которая получила название «P-i концепция» (pharmacological interaction of drugs with immune receptors). Согласно P-i концепции, некоторые ЛС могут непосредственно и обратимо связываться с Т-клеточным рецептором (T-cell receptor, TCR) или молекулами главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigen, HLA). Эта концепция дополняет и значительно расширяет видение такой проблемы как ЛГЧ, объясняет гетерогенность клинических проявлений, развитие реакций ЛГЧ без предварительной сенсибилизации. Выявление «аллелей риска» посредством HLA-типирования, которое уже проведено для некоторых ЛС (абакавир, аллопуринол, дапсон, карбамазепин и др.), дает возможность прогнозировать ЛГЧ к какому-либо ЛС индивидуально для каждого пациента.

Таблица 18 - Иммунные механизмы лекарственной гиперчувствительности

Тип	Тип иммунной реакции	Патогенез	Клинические симптомы	Хронология реакции после приема ЛС
I	IgE	Дегрануляция тучных клеток	Анафилаксия, ангиоотек, крапивница, бронхоспазм	Через 1-6 часов
II	IgG и комплемент	IgG и комплемент-зависимая цитотоксичность	Цитопения	5-15 дней
III	IgM, IgG и комплемент, FcR	Отложение иммунных комплексов	Сывороточная болезнь/синдром, васкулит	7-21 дней
IVa	Th1 (IFN γ)	Моноцитарное воспаление	Экзема	1-21 день
IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Эозинофильное воспаление	Макулопапулезная экзантема (МПЭ), DRESS синдром	1-10 дней для МПЭ 2-6 недель для DRESS
IVc	Цитотоксические Т-клетки	Гибель кератиноцитов, вызванная CD4 или CD8	МПЭ, синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз (SJS/TEN), пустулярная экзантема	1-2 дня для высыпаний 4-28 дней для SJS/TEN
IVd	Т-клетки (IL-8/CXCL8)	Нейтрофильное воспаление	Острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)	1-2 дня

Механизм развития реакций гиперчувствительности немедленного типа. I тип – реакции гиперчувствительности немедленного типа, обусловленные активацией тучных клеток и базофилов вследствие взаимодействия специфических IgE с антигеном (аллергеном). Аллерген перекрестно связывается с двумя молекулами IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток/базофилов, стимулируя высвобождение предварительно сформированных медиаторов (гистамина, триптазы, ФНО- α и др.) и продукцию новых медиаторов (лейкотриенов, простагландинов, кининов, других цитокинов). Предварительно сформированные медиаторы вызывают проявления ранней фазы аллергической реакции в течение нескольких минут после воздействия причинно-значимого аллергена, тогда как цитокиновый воспалительный ответ развивается спустя несколько часов – время, требуемое для белкового синтеза и привлечения (рекрутинга) иммунных клеток (поздняя фаза аллергической реакции). Клинически реакции гиперчувствительности немедленного типа проявляются в виде анафилаксии, крапивницы, ангионевротического отека (отека Квинке), бронхоспазма, риноконъюнктивита.

Клинические проявления, диагностика и профилактика лекарственной анафилаксии. Проблема лекарственной анафилаксии (АФ) актуальна в практике врача любой специальности. Возникновение анафилактической реакции невозможно предсказать, тяжесть течения трудно прогнозировать. В предотвращении неблагоприятных исходов АФ решающую роль играют своевременная диагностика и адекватно оказанная неотложная помощь. В последние годы опубликован ряд международных согласительных документов по ведению пациентов с АФ: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis (2011, Update 2012, 2013, 2015), Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

(2014), International consensus on (ICON) anaphylaxis (2014), а также национальный клинический протокол экстренной медицинской помощи пациентам с анафилаксией (2016).

Анафилаксия (АФ) – это системная потенциально угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым началом, проявлениями со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики и обычно, но не всегда сопровождающаяся изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек. Ранее АФ определялась как системная аллергическая реакция немедленного типа, опосредованная IgE или (редко) IgG. Сходные по клиническим проявлениям реакции, вызванные неиммунологическими механизмами высвобождения медиаторов аллергии, принято было называть «анафилактоидными» или «псевдоаллергическими». С целью унификации терминологии, в 2003 г. Всемирной аллергологической организацией (World Allergy Organization, WAO) для определения таких реакций предложено понятие «неаллергическая анафилаксия».

Применение любого ЛС любым способом может потенциально вызвать анафилактическую реакцию. Однако наибольший риск развития АФ связан с парентеральным введением ЛС. Наиболее часто АФ вызывают антибактериальные ЛС, НПВС, миорелаксанты и рентгенконтрастные средства.

Клинические проявления и критерии диагностики АФ представлены в таблицах 19, 20.

Таблица 19 - Клинические признаки анафилаксии

Кожа и слизистые оболочки	крапивница, ангионевротический отек, генерализованный зуд или гиперемия, ринит, конъюнктивит
Дыхательная система	нижние дыхательные пути: одышка, свистящее дыхание, бронхоспазм, снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия; верхние дыхательные пути: стридор или обструкция в результате отека гортани, языка с гиперсаливацией, дисфонией, дисфагией
Сердечно-сосудистая система	головокружение, синкопальное состояние, гипотензия (коллапс)
Желудочно-кишечный тракт	спастические боли в животе, тошнота, рвота, диарея

Анафилактический шок (АШ) является наиболее тяжелым проявлением АФ, сопровождающимся выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. или на 30% от индивидуального показателя), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах. Таким образом, АШ является одним из вариантов течения АФ.

В зависимости от доминирующей клинической симптоматики выделяют типичный, гемодинамический, асфиксический, абдоминальный и церебральный варианты АШ. Гемодинамический вариант течения АШ характеризуется острым изолированным снижением АД после воздействия аллергена. Эта форма АФ вызывает наибольшие трудности диагностики. Для определения степени тяжести АШ применяются такие критерии как уровень систолического АД, частота дыхания, шкала комы по Глазго.

По характеру течения выделяют затяжное и рецидивирующее течение АФ. Затяжной характер течения (продленная АФ) выявляется после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект, при этом анафилактическая реакция продолжается в течение длительного времени (от часов до нескольких суток и, в исключительных случаях, недель). Данное течение характерно для АФ вследствие введения ЛС пролонгированного действия. Рецидивирующее течение (двухфазная АФ) характеризуется повторным развитием симптомов АФ, после их ис-

чезновения, без повторного воздействия аллергена. Время между начальной реакцией и второй волной может составлять от 1 до 72 часов.

Таблица 20 - Клинические критерии диагностики анафилаксии

Вероятнее всего АФ имеет место, если у пациента после контакта с аллергеном/триггером присутствует один из трех нижеуказанных критериев	
1. Острое начало (минуты – несколько часов) с поражением кожи и/или слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ/языка/гортани) и, по крайней мере, один из следующих:	<ol style="list-style-type: none"> 1) респираторные нарушения (например, одышка, свистящее дыхание, бронхоспазм, снижение ПСВ*, стрidor, гипоксемия); 2) снижение АД или ассоциированные с ним симптомы органной дисфункции (например, коллапс, синкопальное состояние, паралич сфинктеров).
2. Два или более нижеследующих симптомов, после контакта (минуты – часы) с предполагаемым аллергеном или другим триггером:	<ol style="list-style-type: none"> 1) поражение кожи и/или слизистых оболочек; 2) респираторные нарушения; 3) снижение АД или ассоциированные с ним симптомы органной дисфункции; 4) гастроинтестинальные симптомы (например, схваткообразная боль в животе, тошнота, рвота).
3. Снижение АД после контакта с известным для данного пациента аллергеном (минуты – часы):	<ol style="list-style-type: none"> 1) у детей: низкое систолическое АД (в зависимости от возраста)** или снижение на 30% от индивидуального показателя; 2) у взрослых: систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. или снижение на 30% от индивидуального показателя.

Примечания: *ПСВ – пиковая скорость выдоха; **Низкое систолическое АД у детей: от 1 мес. до 1 года <70 мм рт. ст.; от 1 до 10 лет <[70 мм. рт. ст. + (2 x n)], где n – возраст в годах; от 11 до 17 лет <90 мм рт. ст.

Уточнение данных анамнеза после стабилизации состояния пациента играет важную роль для постановки диагноза АФ, определения причины ее развития и профилактики повторных реакций (Таблица 21).

Среди лабораторных тестов для подтверждения АФ в остром периоде наибольшей информативностью обладает уровень сывороточной триптазы. Повышенный уровень триптазы в образцах крови, взятых через 15-180 минут после появления симптомов может подтвердить клинический диагноз АФ, однако нормальный уровень триптазы, определяемый в оптимальные сроки, не исключает диагноза. Увеличение концентрации триптазы наиболее характерно при парентеральном введении аллергена. Повышенный уровень триптазы не является высокоспецифичным маркером АФ. Так, его увеличение может определяться у людей, умерших от инфаркта миокарда, асфиксии или травмы.

Дифференциальный диагноз АФ проводится с заболеваниями, для которых характерны схожие симптомы со стороны различных органов и систем:

- острая генерализованная крапивница, ангионевротический отек;
- наследственный ангионевротический отек (НАО);
- острый бронхоспазм у пациентов с БА;
- инородное тело дыхательных путей;
- другие виды шока (кардиогенный, септический и пр.);
- вазовагальные реакции;
- психогенные реакции (истерия, панические атаки, синдром дисфункции голосовых складок);

- заболевания, сопровождающиеся приливами: карциноидный синдром, мастоцитоз, медуллярный рак щитовидной железы и др.

Таблица 21 - Данные анамнеза, необходимые для постановки диагноза анафилаксии

Подробное описание продуктов питания, лекарственных/наркотических средств, биологически активных добавок к пище, принятых <u>в течение 6 часов до возникновения симптомов</u>
Деятельность, которой пациент занимался во время возникновения симптомов
Место нахождения пациента (дом, школа, работа, в помещении/на открытом воздухе)
Воздействие тепла/холода
Любые укусы, ужаления
У женщин связь между событием и менструальным циклом
Время возникновения и продолжительность симптомов
Точный характер симптомов (например, гиперемия кожи, зуд, крапивница или ангионевротический отек с указанием локализации)
Наличие рецидива симптомов после первоначального разрешения
Медицинская помощь на догоспитальном этапе и ее эффективность

Неотложная помощь при анафилаксии. Современные международные и национальные алгоритмы оказания помощи при АФ основаны на доказательствах, ранжированных по уровню достоверности. Выделяют 4 уровня достоверности данных – А, В, С и D. Исследования, основанные на данных мета-анализов, систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), имеют высокий уровень достоверности данных (А), на результатах нескольких независимых РКИ – умеренный уровень достоверности (В). Данные, полученные на основе единичных РКИ, имеют ограниченную достоверность (уровень С), а основанные на мнении экспертов – неопределенную (уровень D).

При лечении АФ скорость оказания помощи является критическим фактором (А). ЛС выбора – эпинефрин (адреналин), все остальные ЛС и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия (А). Неотложная помощь при АФ согласно международным и национальным клиническим рекомендациям представлена в Таблице 22.

Как только возникает подозрение на АФ, основополагающим в ее лечении должно стать незамедлительное введение пациенту эпинефрина (адреналина) внутримышечно (в/м), в переднебоковую поверхность бедра, затем повторно каждые 5-10 мин по показаниям. При наличии венозного доступа, его важно сохранить и вводить адреналин внутривенно (в/в), 0,3-0,5 мл в разведении до 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Все остальные мероприятия 1 порядка проводят одновременно.

Мероприятия по восстановлению жизненно важных функций организма осуществляются с использованием алгоритма «ABCDE» (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure):

- А – airway (дыхательные пути). Осмотреть дыхательные пути на наличие обструкции: тяжёлая обструкция сопровождается парадоксальными движениями грудной клетки и живота с участием вспомогательной мускулатуры; цианоз – поздний симптом обструкции. Следует предусмотреть возможность трудной интубации в результате отёка глотки или трахеи; если черты лица пациента меняются на глазах – показана немедленная интубация трахеи – через минуту может оказаться уже технически невозможно интубировать. Альтернатива в этих ситуациях – коникотомия. Проводятся ингаляция увлажненного кислорода (целевой SpO₂=94-98%, но не менее 90-92%).

Таблица 22 - Алгоритм оказания неотложной помощи при анафилаксии

<p>Мероприятия первого порядка</p> <ul style="list-style-type: none"> • прекратить поступление вероятного триггера (аллергена) если это возможно; • оценить проходимость дыхательных путей, кровообращение, дыхание, сознание, состояние кожи и вес пациента (алгоритм «ABCDE»); • позвать на помощь, срочно вызвать реанимационную бригаду или скорую медицинскую помощь (вне медицинского учреждения); • немедленно ввести раствор эпинефрина (в 1 мл – 1,8 мг эпинефрина гидротартрата или 1 мг эпинефрина гидрохлорида) в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра <ul style="list-style-type: none"> • взрослым 0,3-0,5 мл (0,01 мл/кг, максимальная доза 0,5 мл), • детям 0,05 мл/кг (максимально 0,3 мл), новорожденным – 0,01 мл/кг (В).
<p>Мероприятия второго порядка (выполняют после мероприятий первого порядка)</p> <ul style="list-style-type: none"> • при остановке дыхания и/или кровообращения: <ul style="list-style-type: none"> • проведение сердечно-легочной реанимации; • при гипотензии или коллапсе: <ul style="list-style-type: none"> • положение пациента на спине с приподнятыми нижними конечностями; • подача увлажненного кислорода (при наличии) со скоростью 6-8 л/мин; • введение 0,9% раствора хлорида натрия до 20 мл/кг в/в или внутрикостно; • нет ответа на терапию в течение 5-10 мин: повторно эпинефрин в/м или в/в (при наличии венозного доступа); в/в болюсное введение жидкости; инфузия эпинефрина; • при стридоре: <ul style="list-style-type: none"> • положение пациента сидя; • подача увлажненного кислорода (при наличии) со скоростью 6-8 л/мин; • ГКС ингаляционно (будесонид 200 мкг/доза – 1-2 вдоха); • нет ответа в течение 5-10 мин: повторно эпинефрин в/м; венозный доступ; • при бронхоспазме: <ul style="list-style-type: none"> • положение пациента сидя; • подача увлажненного кислорода (при наличии) со скоростью 6-8 л/мин; • ингаляции β_2-агонистов – сальбутамол 100 мкг/доза 1-2 вдоха или через небулайзер раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл; • нет ответа на терапию в течение 5-10 мин: повторно эпинефрин в/м или в/в (при наличии венозного доступа); • нет ответа на терапию в течение 5-10 мин: повторно ингаляции β_2-агонистов (сальбутамол); эпинефрин в/м или в/в (при наличии венозного доступа).
<p>Мероприятия третьего порядка</p> <ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикоиды – преднизолон в/в или в/м 90-120 мг (детям 2-5 мг/кг) • H_1-антигистаминные средства для терапии кожных симптомов при стабильной гемодинамике в/м или в/в клемастин 2 мг или хлоропирамин 20 мг или дифенгидрамин 25-50 мг; • доставка пациента в отделение реанимации ближайшей организации здравоохранения, с госпитализацией минуя приемное отделение.

- В – breathing (дыхание). Подсчитать частоту дыхания (в норме 12-20 дыханий в минуту у взрослых), более высокая частота дыхания – риск резкого ухудшения.

Необходимо оценить глубину и ритм дыхания, равномерность дыхания с обеих сторон. PaCO_2 – основной критерий адекватности вентиляции, при необходимости возможно проведение ИВЛ по данным газов крови и клиническим показаниям;

- С – circulation (кровообращение). Шок чаще всего связан с гиповолемией вследствие вазодилатации, увеличения проницаемости сосудов и потерей внутрисосудистого объема. Низкое диастолическое давление предполагает артериальную вазодилатацию, а снижение пульсового давления – артериальную вазоконстрикцию.
- D – disability (отсутствие сознания). Наиболее частые причины отсутствия сознания: гипоксия, гиперкапния, гипоперфузия головного мозга вследствие гипотензии. Для оценки сознания используется шкала комы Глазго. Также необходим контроль глюкозы крови для исключения гипогликемии (<3 ммоль/л – 50 мл 10% глюкозы внутривенно);
- E – exposure (экспозиция). Необходимо осмотреть все доступные участки тела пациента, так как изменения на коже и слизистых оболочек могут быть неявными.

В случае наличия гипотензии или коллапса, пациента необходимо поместить в положение лежа на спине, ноги приподнять на 30° , повернуть его голову в сторону, выдвинув нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. Если у пациента есть съёмные зубные протезы, их необходимо удалить. Нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу.

Раннее распознавание и немедленное введение адреналина остается основой лечения АФ. Преимуществами в/м пути введения являются большая безопасность, простота выполнения, отсутствие необходимости в/в доступа. В настоящее время в мировой практике существует инъекционная форма адреналина в виде шприц-ручки 0,15 мг и 0,3 мг (EpiPen, Ana-Kit, Twinject и т.п.) для в/м введения (в Республике Беларусь не зарегистрирована). Подкожный или ингаляционный пути введения при лечении АФ для адреналина не рекомендуются вследствие меньшей эффективности.

Как агонист α -адренорецепторов, адреналин полностью редуцирует периферическую вазодилатацию и уменьшает отек. Его β -рецепторная активность способствует дилатации бронхиального русла, увеличению силы сердечных сокращений и подавлению выброса гистамина и лейкотриенов. Своевременно введенный адреналин, ингибируя активацию β_2 -адренорецепторов тучных клеток, уменьшает выраженность аллергических реакций, обусловленных IgE.

Некоторым пациентам может потребоваться повторное введение адреналина – решение зависит от ответа на терапию и клинического состояния пациента. При необходимости его повторного назначения, может быть полезно его в/в введение в разведении либо в/в капельно (0,18% раствор адреналина гидротартрата 1 мл в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия), с начальной скоростью введения 30-100 мл/час (5-15 мкг/мин), титруя дозу в зависимости от клинического ответа или побочных эффектов эпинефрина. Пациентам нельзя сразу садиться или вставать после инъекции адреналина, так как это может приводить к синдрому пустой нижней полой вены/синдрому пустого желудочка и внезапной смерти. Адреналин может быть не в состоянии полностью нивелировать клинические проявления анафилактической реакции, особенно когда его использование запоздало или применяется у пациентов, получающих β -блокаторы. Пациенты, которым в/в вводится адреналин, должны мониторироваться – непрерывная ЭКГ, пульсоксиметрия, частое неинвазивное измерение АД. Даже в тех случаях, когда он был использован в первые минуты после развития АФ, пациент может погибнуть. Возможные причины летального исхода: плохая абсорбция адреналина, упущенная необходимость введения повторных доз, злокачественное течение АИШ.

Клинические наблюдения показывают, что АФ может в редких случаях быть причиной ишемии миокарда, эмболии, острого коронарного тромбоза, особенно у молодых людей. Острый коронарный синдром, который развивается вторично из-за действия медиаторов аллергии на сосуды сердца, известен как Kounis синдром («аллергическая стенокардия» или «аллергический инфаркт миокарда»). В патогенезе болезни имеют значение гистамин и тучные клетки, которые инфильтрируют ткань сердца у таких пациентов. Полагают, что адреналин при Kounis синдроме может усугублять ишемию миокарда и вызывать спазм коронарных сосудов. Этот синдром чаще всего возникает у пациентов с лекарственной аллергией на β -лактамы антибиотики, а также при введении ЛС, которые являются гистаминолибераторами (морфин, кодеин и др.). Клинические проявления Kounis синдрома (боль в груди, артериальная гипотензия) возникают в течение 30 мин после введения ЛС. У большинства пациентов обнаруживают увеличение концентрации тропонина, изменения на ЭКГ (повышение сегмента ST практически у всех пациентов), возможны изменения при коронарографии. В таких случаях адреналин используют крайне осторожно, показано назначение коронаролитиков.

Есть мнения о том, что в/в введение адреналина при АФ может привести к стресс-индуцированной кардиопатии (кардиомиопатия такотсубо).

В наиболее тяжелых случаях рекомендовано перейти на в/в капельное введение прессорных аминов (норэпинефрин, допамин). Длительность введения прессорных аминов определяется гемодинамическими показателями. Подбор ЛС, скорости его введения осуществляется в каждой конкретной ситуации индивидуально. Отмена адреномиметиков производится после стойкой стабилизации АД.

Имеются данные об использовании глюкагона у пациентов с резистентностью к адреномиметикам, получавших β -блокаторы до развития АШ. Глюкагон вводится в дозе 1-5 мг (у детей 20-30 мг/кг, максимально 1 мг) внутривенно в течение 5 минут, затем в титруемой дозе 5-15 мкг/мин в зависимости от ответа на проводимую терапию. Необходимо помнить, что глюкагон может вызывать рвоту и, как следствие, возникновение аспирации.

С целью ликвидации гиповолемии показана инфузионная терапия. Создается в/в доступ в виде иглы или катетера с широким диаметром канюли (14-16 калибра). Если в/в доступ налажен, инфузия начинается немедленно. Вводится 0,9% раствор хлорида натрия для взрослых 5-10 мл/кг в первые 5-10 мин, для детей – 10 мл/кг. В течение 1-го часа инфузии вводят 1-2 литра жидкости взрослым и до 30 мл/кг – детям. Инфузию коллоидов необходимо учитывать как возможную причину АФ у пациентов, получающих коллоиды во время начала анафилактической реакции. Если в/в доступ затруднен или невозможен, может использоваться внутрикостный путь введения жидкости или ЛС.

Необходимо обеспечить непрерывный мониторинг за состоянием пациента, а именно регулярный контроль АД, частоты сердечных сокращений, функций органов дыхательной системы.

Глюкокортикостероиды (ГКС), такие как преднизолон, гидрокортизон, относятся к ЛС третьей линии в лечении АФ. Несмотря на медленное начало терапевтического действия ГКС (через 4 ч), большинство экспертов по-прежнему рекомендует их введение для предупреждения продленной и двухфазной АФ. Они вводятся, как правило, в/в или в/м каждые 4-6 часов. Кортикостероиды имеют важное значение в лечении аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит), которые могут сопровождать АФ, что подразумевает необходимость их назначения таким пациентам.

Антигистаминные средства (АГС) являются второстепенными в лечении анафилактических реакций. Они полезны в случае крапивницы, ангиоотека и других кожных проявлений АФ и вводятся в/м или в/в в возрастных дозировках. Если отмечается выраженная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), вводить ЛС данной группы нельзя.

Агонисты β_2 -адренорецепторов не имеют сосудосуживающего эффекта и не уменьшают отек слизистых оболочек, однако они потенциально полезны, когда применяются ингаляционно, в качестве дополнительной меры, чтобы уменьшить бронхоспазм, который не купировался после инъекции адреналина.

После осуществления обязательной противошоковой терапии пациента переводят в реанимационное отделение для дальнейшего наблюдения и лечения.

Профилактика лекарственной анафилаксии.

С целью первичной профилактики лекарственной АФ рекомендуется назначать ЛС строго по показаниям, наблюдать за пациентом в течение не менее 30 минут после введения ЛС, избегать полипрагмазии и самолечения.

Для уточнения причинно-значимого ЛС диагностические и провокационные тесты проводятся врачом аллергологом-иммунологом в плановом порядке, строго по показаниям (невозможность замены ЛС средством из другой группы, неясный аллергологический и фармакологический анамнез). Большинство исследователей рекомендуют выполнять диагностические пробы не ранее чем через 3 недели, но не более чем через 3 месяца после перенесенной реакции.

В случае отсутствия безопасной замены, для некоторых групп ЛС (антибиотики, НПВС, биологические ЛС) разработаны протоколы десенсибилизации.

Для профилактики неиммунологической АФ применяется премедикация ГКС и H_1 -АГС. Следует отметить, что премедикация не предотвращает развития IgE-опосредованной АФ.

Глава 5

Клиническая фармакология антибактериальных лекарственных средств. Основы проведения рациональной антибиотикотерапии

Антиби́отики (от древне-греческого ἀντί – anti - против, βίος – bios - жизнь) - вещества природного (микробного, животного или растительного) или полусинтетического происхождения, способные подавлять рост микроорганизмов или вызывать их гибель.

Антимикробные ЛС (АМЛС) – вещества, действующие на микроорганизмы (вне зависимости от их природного, полусинтетического или синтетического происхождения).

Таким образом, АМЛС более широкое понятие, куда входят антибиотики и вещества синтетического происхождения, действующие на микроорганизмы. На сегодняшний день известно более 20 классов антибактериальных лекарственных средств. На мировом рынке находятся более 200 лекарственных средств данной группы.

Классификация.

АМЛС классифицируют по нескольким критериям: по механизму действия, по химическому строению, спектру и силе действия. По механизму действия антибактериальные ЛС подразделяют на 3 большие группы (в сокращенном виде):

1. действующие на клеточную оболочку бактерии
2. ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот в бактериальной клетке
3. ингибиторы синтеза белка на уровне бактериальных рибосом

АМЛС действующие на клеточную оболочку бактерии.

- ингибиторы синтеза клеточной стенки микробов на одной из последних стадий сборки пептидогликанов (β -лактамы). В этом принимает участие карбоксипептидаза. Бета-лактамный антибиотик имеет структурное сходство с субстратом (Д-ала-Д-ала) и связывается с пенициллинсвязывающим белком (ПСБ) в центре фермента, предназначенного для субстрата. Происходит конкурентное торможение образования пептидогликанов, что способствует поступлению жидкости в микробную клетку и ее гибели. В последнее время предполагается, что бета-лактамные антибиотики нарушают синтез адгезивных белков, способствующих связыванию микроба с клеткой микроорганизма.

- ингибиторы сборки и пространственного расположения молекул пептидогликана (гликопептиды, фосфомицин). Гликопротеидные антибиотики (ванкомицин, тейкопланин) имеют иной механизм действия по сравнению с β -лактамами антибиотиками. Известно, что ванкомицин образует комплексы с полимерами бактерий оболочки за счет связывания D-АЛА-D-АЛА мономеров пептидогликана. Нарушает формирование оболочки, синтез РНК, проницаемость цитоплазматической мембраны, что приводит к лизису бактерий. Оказывает медленное бактерицидное действие. В отношении энтерококков действует бактериостатически. На большинство грам«-» микроорганизмов не действует, т.к. большая молекула гликопептидов (ванкомицина) не соответствует порам наружной мембраны этих микроорганизмов.

- АМЛС нарушающие функцию клеточной мембраны. Это полимиксины и полиены. Они нарушают молекулярную организацию и функцию цитоплазматической мембраны и мембран органелл.

- АМЛС деполаризирующие мембрану клеточной стенки бактерии (липopeптиды - даптомицин). Механизм действия обусловлен деполаризацией клеточной мембраны, приводящей к выходу калия и, возможно, других ионов, содержащихся в цитоплазме. В результате грубого нарушения процессов синтеза макромолекул наступает гибель бактериальной клетки.

АМЛС ингибирующие синтез нуклеиновых кислот в бактериальной клетке.

- ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК-полимеразы (нарушается транскрипция) – рифамицины (рифампицин);
- ингибиторы синтеза ДНК на уровне ДНК-гиразы – хинолоны, фторхинолоны;
- ингибиторы репликации ДНК (нитроимидазолы, нитрофураны);
- ингибиторы метаболизма фолиевой кислоты (сульфаниламиды, триметоприм). Их действие связано главным образом с нарушением образования бактериями необходимых для их развития ростовых факторов - фолиевой кислоты и других веществ, в молекулу которых входит пара-аминобензойная кислота. Это, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой, а затем тетрагидрофолиевой кислоты и в конечном итоге – к нарушению синтеза нуклеиновых кислот у бактерий.

АМЛС ингибирующие синтез белка на уровне бактериальных рибосом.

- ингибиторы синтеза белка (оксазалидиноны (линезолид, тедизолид), аминогликозиды, макролиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол) нарушают сборку пептидной цепи на рибосомах: оксазалидиноны действуют на ранних этапах трансляции путем необратимого связывания с 30S- и 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, аминогликозиды нарушают последовательность включения аминокислот в пептидной цепи, макролиды блокируют наращивание цепи, линкозамиды нарушают синтез пептидов в начале сборки, тетрациклины блокируют синтез транспортной РНК, а хлорамфеникол нарушает формирование связей между отдельными пептидами. Аминогликозиды и тетрациклины действуют на малую (30S) субъединицу, а макролиды, линкозамиды и хлорамфеникол – на большую (50S) субъединицу бактериальной рибосомы.

Общие свойства АМЛС.

- Мишени действия антимикробных ЛС расположены не в тканях человека, а в микроорганизмах.
- При выделении возбудителя инфекции можно *in vitro* определить его чувствительность к ЛС и подобрать из них наиболее активные.
- Активность АМЛС со временем снижается, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости. Это неизбежное биологическое явление, которое практически невозможно предотвратить.

Антибиотикорезистентность может быть **природной** (присущая изначально данному виду), а также приобретенной. **Приобретенная антибиотикорезистентность**, в свою очередь, **делится на первичную** (приобретенная при встрече микроба с АМЛС ранее) **и вторичную** (формирующаяся на фоне проводимой антимикробной терапии у конкретного пациента). Резистентные микроорганизмы представляют опасность как для пациента, из организма которого они выделены, так и для других людей.

Различают 4 основных механизма устойчивости к АМЛС:

- инаktivирование АМЛС путем образования микробами ферментов, разрушающих их;
- изменение проницаемости клеточной оболочки микроба;
- уменьшение аффинитета (сродства) АМЛС к соответствующему рецептору;
- образование своеобразной помпы, выталкивающей АМЛС из микробной клетки.

Резистентность формируется путем мутации устойчивых штаммов микробов и путем генетической передачи через хромосомы и плазмиды. Факторы риска развития резистентности к антибиотикам микробов полностью не раскрыты, но главное - это нерациональное применение АМЛС.

Фармакодинамика АМЛС – спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизма. Количественное выражение этой активности – минимальная подавляющая концентрация (МПК): чем она меньше, тем более активно АМЛС. В понятие ФД АМЛС входит взаимоотношение между концентрациями ЛС в

организме и его активностью. Вследствие этого, выделяют 2 группы антибиотиков – с концентрационнозависимой и с времязависимой антимикробной активностью. Для первой группы ЛС, например аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, азитромицин, гликопептиды, степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией АМЛС в биологической среде (в сыворотке крови). Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации ЛС (обычно в 12-14 раз выше МПК). Для АМЛС с времязависимым антимикробным действием наиболее важным является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК). К таким АМЛС относятся β -лактамы, макролиды (кроме азитромицина), линкозамиды. Целью режимов их дозирования является поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации ЛС, в 3-4 раза превышающей МПК и должна сохраняться в течение 40-60% временного интервала между дозами. При дальнейшем повышении концентрации ЛС с времязависимой антимикробной активностью в крови эффективность терапии не возрастает.

Длительность действия АМЛС дополнительно определяется постантибиотическим эффектом. **Постантибиотический эффект** пролонгирует время действия АМЛС, увеличивает интервал между введениями, способствует более стабильному поддержанию постоянной тканевой концентрации. Постантибиотический эффект имеют всего 5 классов антибактериальных ЛС: макролиды (+++), фторхинолоны (++) , аминогликозиды II и III поколения (+), карбапенемы II группы (++) , действующие больше на грам (-) флору, липопептиды, в частности даптомицин (+++), действующий только на грам (+) флору.

Выделение бактерицидных и бактериостатических АМЛС имеет большое практическое значение при лечении угрожающих жизни инфекций, особенно у лиц с нарушением иммунитета. При нормальном иммунитете приостановление размножения микроорганизмов оказывается вполне достаточным, чтобы элиминацию патогенных микроорганизмов завершила иммунная система. Бактерицидность ЛС имеет значение при таких инфекциях, как инфекционный эндокардит, остеомиелит, менингит, нейтропеническая лихорадка и др.

Фармакокинетика АМЛС.

Для практического применения АМЛС необходимо знать путь и режим введения, распределение в организме, возможность проникать через биологические мембраны, пути выведения.

Для АМЛС, принимаемых внутрь, важнейшее значение имеет биодоступность. Последняя может изменяться при усовершенствовании производства ЛС. Так, амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность 75-80%, а у специальной растворимой формы («солютаб») она превышает 90%. Период полувыведения определяет кратность введения (приема) АМЛС. Его величина зависит от экскреторных органов (почек и в меньшей степени печени).

При биодоступности АМЛС более 60% его как правило назначают внутрь. Примеры АМЛС с биодоступностью более 60%: флуклоксациллин, амоксициллин, пероральные цефалоспорины, доксициклин, хлорамфеникол, рифампицин, нитроимидазолы, фторхинолоны, 8-оксихинолоны, ко-тримоксазол.

При биодоступности АМЛС 30%-60% АМЛС назначают внутрь только при высокой чувствительности к ним возбудителя (феноксиметилпенициллин, макролиды, тетрациклины, метациклин, норфлоксацин, нитрофураны). При низкой чувствительности возбудителя к АМЛС с биодоступностью 30%-60% они эффективны только при парентеральном применении (оксациллин, флуксациллин, ампициллин, линкозамиды).

При биодоступности АМЛС менее 30% ЛС, для оказания системного действия, применяются только парентерально: уреидопенициллины, карбапенемы, парентеральные цефалоспорины, монобактамы, аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды.

Из ФК характеристик наиболее важным при выборе АМЛС является способность его проникать в очаг инфекции и создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия. Проникновение АМЛС через биологические барьеры определяет возможность их использования: при внутриклеточной локализации возбудителя (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др.), при наличии труднодоступных тканевых очагов (ЦНС, костная ткань, суставы, лимфоидная ткань, среды глаза, простата).

Низкое проникновение в клетку имеют все β -лактамы, аминогликозиды, метронидазол, изониазид. Проникают в цитоплазму тетрациклины, рифампицин, хлорамфеникол, гентамицин, линкомицин, полимиксин В, ванкомицин, фосфомицин, фторхинолоны. Накапливаются в цитоплазме и вакуолях, действуя на внутриклеточные бактерии макролиды и азалиды, «респираторные» фторхинолоны, клиндамицин.

Проникают через ГЭБ: хорошо (изониазид, ко-тримоксазол, нитроимидазол, пefлоксацин, рифампицин, сульфаниламиды, флуконазол, хлорамфеникол), хорошо только при воспалении (амикацин, ампициллин, бензилпенициллин, ванкомицин, меропенем, моксифлоксацин, цефалоспорины III-IV поколения, цiproфлоксацин), плохо даже при воспалении (амфотерицин В, гентамицин, ломефлоксацин, макролиды, стрептомицин, тетрациклины), не проходят (клиндамицин, линкомицин).

Костно-суставное и лимфоидное накопление имеют линкозамиды, тетрациклины и фторхинолоны.

Пути выведения АМЛС из организма в основном определяются двумя основными органами - печенью и почками.

При нарушениях функции печени (у пациента имеется стеатогепатоз, гепатит, цирроз печени) в первую очередь необходимо использовать те АМЛС, которые метаболизируются через почки, минуя печень. В этом случае, согласно инструкции по применению, сохраняют обычную дозировку АМЛС. Например, к этой группе АМЛС относятся пенициллины, большинство цефалоспоринов, карбапенемы, аминогликозиды, большинство фторхинолонов, линкозамиды, большинство нитрофуранов, полимиксины, нистатин.

В случае если АМЛС метаболизируется через печень, но не оказывает на данный орган токсического действия, его можно использовать, согласно инструкции по применению, в меньшей дозе, т.е. необходимо провести коррекцию дозировки. В качестве примера, к такой группе АМЛС относятся цефеперазон, монобактамы, большинство макролидов, моксифлоксацин, линезолид, нитроимидазолы, хлорамфеникол, флуконазол, итраконазол.

При наличии токсического действия АМЛС на печень следует избегать назначения данного ЛС при нарушениях функции печени. Например, токсическим действием на печень обладают следующие АМЛС спирамицин, эритромицин, тетрациклины, нитрофурантоин, сульфаниламиды и ко-тримоксазол, рифампицин, изониазид, амфотерицин В.

При нарушении функции почек (пациент страдает хронической болезнью почек) в первую очередь необходимо использовать те АМЛС, которые метаболизируются через печень, минуя почки. В этом случае, согласно инструкции по применению, сохраняют обычную дозировку АМЛС. Например, к этой группе АМЛС относятся оксациллин, цефалоспорины III поколения, макролиды, линкозамиды, доксициклин, хлорамфеникол, нитроимидазолы, миконазол.

В случае если АМЛС метаболизируется через почки, но не оказывает на данный орган токсического действия, его можно использовать, согласно инструкции по применению, в меньшей дозе, т.е. необходимо провести коррекцию дозировки согласно значения скорости клубочковой фильтрации. В качестве примера, к такой группе АМЛС относятся большинство пенициллинов, цефалоспорины I-II поколения, ко-тримоксазол, хинолоны/фторхинолоны, 5-фторцитозин.

При наличии токсического действия АМЛС на почки следует избегать назначения данного ЛС при нарушениях функции почек. Например, нефротоксичностью обладают следующие АМЛС цефалоридин, аминогликозиды, тетрациклин, полимиксин, ванкомицин, нитрофураны, налидиксовая кислота.

Выбор АМЛС основывается на:

- Предполагаемой этиологии заболевания и чувствительности микроорганизма к АМЛС.
- Возможности создания и поддержания терапевтической концентрации АМЛС в крови и очаге инфекции.
- Безопасности АМЛС.

Факторы, определяющие вероятного микроба-возбудителя:

- Локализация первичного очага инфекции;
- Происхождение инфекции (домашняя (внегоспитальная), госпитальная, географический регион);
- Возраст пациента;
- Преморбидное состояние организма пациента (с обязательным учетом характера иммунодефицита);
- Предшествующая антимикробная терапия.

Типичные заболевания, при которых выделяют различные патогены.

Пневмония, бронхит, отит, синусит (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), ангина, стрептодермия, рожа (*Streptococcus* группы А, *Streptococcus pyogenes*).

Инфекции в гнойной хирургии: панариций, абсцесс, флегмона, мастит, остеомиелит, сепсис, деструктивная пневмония, перитонит (стафилококки коагулазоположительные - *Staphylococcus aureus*).

Инфекции в гнойной хирургии: перитонит, пиелонефрит, цистит (*Escherichia coli*).

Виды антимикробной терапии:

Эмпирическая терапия – назначение ЛС с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и их наиболее вероятной чувствительности к нему.

Этиотропная терапия – целенаправленное применение антимикробного ЛС против установленного возбудителя заболевания.

Классификация АМЛС по микробиологическим показаниям к применению.

Гр (+) флора.

Streptococcus (пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин), цефалоспорины 1-4 генерации, карбапенемы, фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), макролиды);

Staphylococcus (метициллинчувствительные; пенициллины (амоксициллин / клавуланат), цефалоспорины 1-4 генерации, карбапенемы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды);

Staphylococcus (метициллинрезистентные; фторхинолоны (ципрофлоксацин (±), офлоксацин (±), моксифлоксацин (±), левофлоксацин (±)), ванкомицин, линезолид).

Enterococcus faecalis (аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) и ингибиторозащищенные пенициллины, карбапенемы (имипенем, меропенем), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), ванкомицин, линезолид).

Гр (-) флора.

Haemophilus influenzae (аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин) и ингибиторозащищенные, карбапенемы, цефалоспорины 2-4 генерации, фторхинолоны, доксициклин, кларитромицин);

Энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*; амоксициллин / клавуланат, карбапенемы, цефалоспорины 2-4 генерации, фторхинолоны, аминогликозиды).

Выбор АМЛС.

Лекарственные средства выбора (АМЛС первого ряда) – это АМЛС, которые наиболее показаны для лечения данной патологии. АМЛС первого ряда позволяют с минимальными затратами и нежелательными последствиями провести курс терапии.

Лекарственные средства резерва (АМЛС второго ряда) – эти АМЛС обычно не используются для лечения данного вида патологии вследствие их нежелательного действия, дороговизны.

Основы проведения рациональной антибиотикотерапии.

Выбор адекватной лекарственной формы.

В основе выбора лежит определение пути введения. Существуют три основных пути введения, каждый из которых имеет свои преимущества.

- Местное (целенаправленная доставка АБ к очагу инфекции при отсутствии системного действия, снижение уровня антибиотикарезистентности);
- Оральное (низкая стоимость, частота побочных реакций, удобство применения);
- Парентеральное (быстрое создание и поддержание концентрации в крови, невозможность перорального введения).

Ступенчатая антимикробная терапия – последовательный переход от парентерального к пероральному пути введения ЛС по мере улучшения состояния пациента. Для этого необходимо чтобы одно и то же АМЛС имело две формы выпуска – парентеральную и пероральную форму. Примеры таких АМЛС: макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин); β -лактамы – ампициллин, цефуроксим, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам; фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин); метронидазол, доксициклин, ко-тримоксазол, рифампицин.

Щадящие режимы дозирования – ещё один из принципов рациональной антимикробной терапии:

- Максимальное использование пероральных форм АМЛС;
- Максимальное использование современных АМЛС с минимальным количеством побочных реакций.

Минимизация числа внутримышечных инъекций:

- Предпочтение в использовании пролонгированных антибиотиков;
- Переход на однократный в сутки режим введения аминогликозидов;
- Ступенчатое применение АМЛС.

Оценка эффективности антимикробной терапии.

- При использовании бактерицидных АМЛС оценка эффективности проводится через 1-2 дня.
- При использовании бактериостатических АМЛС оценка эффективности проводится через 3-4 дня.

Причины неэффективности антимикробной терапии:

- Ошибка в диагнозе;
- Ошибка в выборе ЛС;
- Наличие лекарственных взаимодействий;
- Присоединение суперинфекций;
- Формирование абсцессов;
- Наличие инородного тела;
- Лекарственная лихорадка.

Показания к замене АМЛС:

- Неэффективность АМЛС (при исключении причин указанных выше);
- Развитие побочных реакций, угрожающих здоровью или жизни пациента;
- Применение АМЛС с кумулятивной токсичностью, для которых установлена определенная длительность применения (аминогликозиды – длительность приема не должна превышать 7-10 дней).

Коррекция проводимой антимикробной терапии.

Схема «эскалации» (нарастания): когда при неэффективности проводимой терапии приходится переходить к использованию АМЛС (или комбинации АМЛС) с более широким спектром действия. Эскалационная терапия возможна в лечении амбулаторных пациентов средней тяжести.

Схема «деэскалации» (понижения): старт с использования АМЛС широкого спектра и затем переход к использованию АМЛС более узкого спектра действия после получения результатов антибиотикочувствительности возбудителя. Деэскалационная терапия, как правило, используется в лечении тяжелых пациентов в условиях стационара.

Таким образом, существуют 4 ступеньки антимикробной терапии - 1, 2 и 3 ступенька - эскалация эмпирической терапии с расширением спектра воздействия, а 4 ступенька, последняя – деэскалация эмпирической терапии с переходом на принцип направленной (этиотропной) терапии.

Ступеньки антимикробной терапии при заболеваниях органов дыхания:

Первая ступень - БАЗОВЫЕ АНТИБИОТИКИ:

- Защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат);
- Цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил);
- Макролиды (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин)

Вторая ступень - АНТИБИОТИКИ РЕЗЕРВА I ОЧЕРЕДИ:

- Защищенные антисинегнойные пенициллины (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам);
- Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон);
- Аминогликозиды II и III поколения (гентамицин, нетромицин, амикацин);
- Фторхинолоны III поколения (левофлоксацин),
- Карбапенемы I группы, без антисинегнойной активности (эртапенем);

Третья ступень - АНТИБИОТИКИ РЕЗЕРВА II ОЧЕРЕДИ («ЖИЗНЕСАЮЩИЕ»):

- Цефалоспорины IV поколения (цефепим); защищенные цефалоспорины III поколения (цефалперазон/сульбактам);
- Карбапенемы II группы, с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем, дорипенем);
- Фторхинолоны IV поколения (моксифлоксацин).
- Глицилциклины или новые тетрациклины (тигекциклин)

Четвертая ступень - АНТИБИОТИКИ ДЛЯ «ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ»:

- Широкого применения: фторхинолоны II поколения; тетрациклины, гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин); цефтазидим, природные и аминопенициллины, линкозамиды;
- Ограниченного применения: антистафилококковые пенициллины (оксациллин); оксазалидиноны (линезолид); цефоперазон, фосфомицин, липопептиды (даптомицин), полимиксины (колимицин), левомицетин, азтреонам, противогрибковые лекарственные средства.

Ступеньки антимикробной терапии при инфекции в гнойной хирургии.

Четырехступенчатая схема сохраняется, с одним изменением, макролиды переходят из 1-й ступени в 4-ую ступень (антибиотики для «особых клинических ситуаций»). Связано это с тем фактом, что макролиды не действуют на *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*, которые встречаются при инфекциях в гнойной хирургии.

Краткие принципы ступенчатого назначения АМЛС.

- 1, 2 и 3 шаг - эскалация эмпирической терапии с расширением спектра воздействия, 4 шаг – деэскалация эмпирической терапии с переходом на принцип направленной (этиотропной) терапии;

- Прохождение всех ступеней не является обязательным – в 80% случаев эффект наступает на первых ступенях лестницы;
- Подъемом по лестнице считается также комбинация АМЛС в пределах одной или нескольких ступенек, если данная комбинация принципиально расширяет спектр или усиливает действие АТБ;
- Можно «перепрыгнуть» через одну или две ступеньки в случае клинической необходимости;
- Начинать можно с любой ступеньки, но помнить нужно о том, что спуск по антибактериальной лестнице при отсутствии эффекта, как правило, нецелесообразен, за исключением 4 ступеньки в случае отсутствия эффекта «попадания».

Безопасность АМЛС.

В первую очередь поговорим об АМЛС, которые показаны при «домашних» инфекциях. К ним относятся три группы АМЛС первой ступени (базовые антибиотики): защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат) или цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил) или макролиды (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин). В этом случае соблюдаются основные принципы рациональной антибиотикотерапии - ступенчатость терапии и щадящие режимы дозирования (используются пероральные формы современных АМЛС с минимальным количеством побочных реакций).

Перечислим АМЛС, которые не показаны при «домашних» инфекциях (АМЛС с частыми/тяжелыми побочными реакциями или с ограниченным применением в возрастных группах):

Ко-тримоксазол – высокий уровень устойчивости, имеет нежелательные реакции (агранулоцитоз, нефротоксичность), которые сложно выявить в домашних условиях;

Тетрациклины - высокий уровень устойчивости, обладают нежелательными реакциями (гепатотоксичность), которые сложно выявить в домашних условиях, ЛС имеет ограничения к применению в педиатрической практике;

Ампициллин – плохая биодоступность per os, парентеральное введение требует обученного персонала;

Хлорамфеникол – имеет нежелательные реакции (агранулоцитоз) и ограничено к применению в педиатрической практике;

Линкомицин – растущий уровень устойчивости, имеет нежелательные реакции (гепатотоксичность), которые сложно выявить в домашних условиях, в некоторых странах не используется;

Аминогликозиды – отсутствие пероральных форм, парентеральное введение требует обученного персонала, обладают кумулятивной токсичностью, имеют нежелательные реакции (ототоксичность и нефротоксичность), которые сложно выявить в домашних условиях.

Глава 6

Клиническая фармакология противовирусных и противогрибковых лекарственных средств. Принципы лечения острых респираторных вирусных инфекций

Клиническая фармакология противовирусных лекарственных средств.

Вирусы – это внутриклеточные паразиты, не имеющие независимого метаболизма. Они размножаются только в живых клетках хозяина.

Свойства вирусов:

- Содержат только один тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК);
- Не имеют клеточного строения;
- Не способны к росту и бинарному делению;
- Не имеют собственных метаболических систем;
- Воспроизводятся (репродуцируются) за счет одной нуклеиновой кислоты, а не за счет своих составных частей;
- Используют рибосомы клетки хозяина для синтеза собственных белков;
- Передают потомству только собственную генетическую информацию.

Структура вирусов состоит из трех основных элементов:

- Нуклеиновая кислота (ДНК или РНК);
- Капсид (белковая оболочка, которая окружает вирусную НК);
- Липидная мембрана.

К началу XXI века открыто и детально исследовано более 500 вирусов, вызывающих различные заболевания. В последние годы доказана роль вирусов в этиологии системных, аутоиммунных, онкологических, аллергических заболеваний.

Ключевой этап патогенеза – РЕПРОДУКЦИЯ ВИРУСОВ.

Стадии репродукции вируса

- Адсорбция вирусов на клетках;
- Проникновение вирусов в клетку хозяина;
- Дезинтеграция вирусов (освобождение вирусной нуклеиновой кислоты от внешней оболочки и капсида);
- Синтез вирусных белков и репликация нуклеиновых кислот (проходят по-разному, в зависимости от типа нуклеиновой кислоты);
- Морфогенез (сборка) вирусов;
- Выход вирионов из клетки хозяина (по-разному влияет на судьбу клетки).

Противовирусные лекарственные средства действуют на разные стадии репродукции вирусов.

Отличительные особенности противовирусных ЛС.

- ЛС должны отличаться надежностью противовирусного действия при минимальном повреждающем воздействии на клетки макроорганизма;
- Методы применения противовирусных средств ограничены недостаточными знаниями фармакокинетики;
- Эффективность противовирусных лекарственных средств, в конечном итоге, зависит от защитных сил организма и состояния иммунитета;
- Для практической медицины мало доступны методы определения чувствительности вирусов к применяемым противовирусным ЛС.

Классификация противовирусных лекарственных средств.

По химическому составу и механизму действия противовирусные лекарственные средства разделяются на три группы:

- Химиотерапевтические ЛС;
- Интерфероны;
- Индукторы интерферонов.

Химиотерапевтические лекарственные средства по клинко-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования подразделяются на противогриппозные ЛС, противогерпетические ЛС, антиретровирусные ЛС и лекарственные средства расширенного спектра.

К недостаткам химиотерапевтических лекарственных средств относятся относительно узкий спектр действия, а также формирование резистентных штаммов вирусов (например, устойчивость к ацикловиру развивается в результате модификации структуры тимидинкиназы и мутации генов, кодирующих структуры ДНК-полимеразы).

Клиническая фармакология противогриппозных лекарственных средств

Грипп (от французского слова «grippe», что значит нападать, захватывать) - острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа. Грипп относится к острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) и является наиболее распространённой вирусной инфекцией в мире. Поэтому, грипп представляет актуальную проблему для здравоохранения. Она обусловлена ежегодными эпидемиями, а также пандемиями гриппа, развитием осложнений с высокой летальностью и вытекающим из этого социально-экономическим ущербом. По данным ВОЗ, ежегодно во время эпидемии гриппом заболевают от 3 до 5 миллионов человек в мире, при этом умирают от 250 до 500 тысяч пациентов. Частота встречаемости вируса гриппа среди наиболее распространенных острых респираторных вирусных инфекций составляет по данным мировой литературы 5-15%, в Республике Беларусь – 17-18%.

Вирус гриппа (Orthomyxoviridae) состоит из РНК-содержащего нуклеопротеида, который окружен липопротеиновой оболочкой. Вирион представляет собой округлую форму размером около 80-100 нм. Согласно антигенной характеристики внутреннего нуклеокапсида (S-антигена) вирус гриппа делится на типы А, В и С. Вирус гриппа имеет характерные поверхностные структуры – гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА), по антигенным свойствам которых типы вирусов разделяются на подтипы. Около 80% случаев заболевания связано с вирусом гриппа А, 20% - с вирусом гриппа В. В одной зараженной клетке может воспроизводиться более 100 новых вирусных частиц.

Вирус гриппа А - наиболее вирулентный тип вируса гриппа, вызывающий самое тяжелое течение заболевания. Вирус гриппа А поражает человека и животных. Он может быстро мутировать в птичьих стадах, приобретая высокую патогенную форму, с последующим расширением спектра своих хозяев. Вирус гриппа А является основной причиной эпидемий и пандемий.

Вирус гриппа В - почти исключительно циркулирует в человеческой популяции и встречается реже, чем грипп А. Мутирует в 2-3 раза медленнее, чем тип А. Вызывает только локальные эпидемии.

Вирус гриппа С - встречается реже, чем другие виды, и обычно вызывает только легкие заболевания у детей. Эпидемий не вызывает.

Первый этап репродукции вируса гриппа включает адсорбцию вирусной частицы на поверхности дыхательного эпителия с помощью гемагглютинина и нейраминидазы. Гемагглютинин, через специфический рецептор, фиксирует вирион на клетке респираторного эпителия. После этого вирион проникает через наружную клеточную мембрану и далее поглощенный вирус транспортируется в цитоплазму и эндосомы. Кислая среда эндосом приводит к открытию (активации) ионных каналов (M2-протеинов). Через открытые M2-каналы ионы водорода проникают в вирион и запускают процесс разрушения оболочки вируса. Происходит освобождение генетического аппарата вируса путем дезинтеграции оболочек (так называемый процесс «раздевания» или «депротеинизации» вируса). M2-каналы имеются только в вирусах гриппа А. Следовательно, ингибиторы M2-каналов неэффективны при гриппе других типов.

Второй этап развивается на фоне индуцируемого вирусом гриппа подавления метаболизма клетки-хозяина и представляет собой развертывание вирусспецифических синтезов нуклеиновой кислоты и белка, составляющих процессы транскрипции, репли-

кации и трансляции. Нейраминидаза вируса взаимодействует с рецепторами клетки-хозяина, отщепляет концевые сиаловые кислоты от гликопротеидов и гликолипидов. Таким образом, нейраминидаза вируса препятствует агрегации вновь синтезированных вирионов вируса гриппа и способствует их дальнейшему распространению. При ингибировании нейраминидазы вируса инфекция ограничивается одним циклом репликации, недостаточным для развития заболевания. Также с помощью нейраминидазы вирус гриппа внедряется в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей.

Третий этап является заключительным. На последнем этапе происходит «созревание» вируса. Осуществляется компоновка новых вирионов из синтезированных вирусспецифических макромолекул и субвирусных структур (формируются нуклеокапсиды, с которыми взаимодействуют белки суперкапсидных оболочек - нуклеокапсидные белки, NP) и их освобождение из зараженной клетки.

Таким образом, в настоящее время существуют, по крайней мере, три основные группы противогриппозных лекарственных средств (ЛС) направленных на ключевые этапы репродукции вируса (гемагглютинин (НА), нейраминидаза (НА), М2-каналы).

Классификация противогриппозных лекарственных средств:

1. Средства, препятствующие высвобождению вируса гриппа из инфицированной клетки и предотвращению инфицирования других клеток (**ингибиторы вирусной нейраминидазы**):

- осельтамивир (капсулы 0,075 г, порошок 30 г, для приготовления суспензии для приема внутрь);
- занамивир (ротадиски, порошок для ингаляции в блистерах, в разовых дозах по 5 мг, 4 дозы в ротадиске).

2. Средства, подавляющие разделение вируса гриппа (**блокаторы М2-каналов**, производные адамантана):

- амантадин (таблетки 0,1 г);
- римантадин (таблетки 0,05 г).

3. Средства, препятствующие слияния липидной оболочки вируса с мембраной клетки (**ингибиторы поверхностного вирусного белка гемагглютинина**):

- умифеновир (Арбидол гидрохлорид; таблетки 0,05 и 0,1 г; капсулы 0,05 и 0,1 г).

В Таблице 23 приведены названия, структурные формулы, механизмы действия и мишени вышеперечисленных противогриппозных лекарственных средств.

1. Средства, препятствующие высвобождению вируса гриппа из инфицированной клетки и предотвращению инфицирования других клеток (**ингибиторы вирусной нейраминидазы**).

Осельтамивир (Oseltamivir).

Механизм действия. Ингибирует нейраминидазу вируса гриппа. Нарушает проникновение вирусов в здоровые клетки, тормозит выход вирионов из инфицированной клетки, снижает устойчивость вирионов к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей и уменьшает продукцию некоторых цитокинов.

Спектр активности. Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет около 2%. С начала 2008 г. в ряде стран отмечается рост резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа А/Н1N1 среди циркулирующих вирусов в Норвегии (64%), Франции (39%), а также в США (9%), Гонконге и в Австралии.

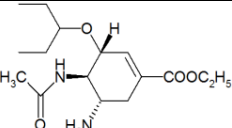
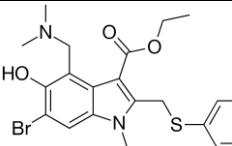
Фармакокинетика. После всасывания в ЖКТ в печени превращается в активный метаболит, биодоступность которого составляет 75-80% и не зависит от пищи. Создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции (нос, среднее ухо, трахея, бронхи, легкие). Выводится почками. $T_{1/2}$ - 7-8 ч, возрастает при почечной недостаточности.

Побочные реакции. ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея. ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость. Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель. Наиболее частые нежелательные реакции у детей. ЖКТ: рвота (в основном), боли в животе. Другие: носовые кровотечения, расстройство слуха, конъюнктивит, психотические реакции, делирий.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа. Эффективность профилактики – 75%. Рекомендован ВОЗ для использования в случае пандемии «птичьего» гриппа.

Противопоказания. Гиперчувствительность к ЛС и его компонентам. С осторожностью назначается при: нарушении функции почек, беременности и кормлении грудью, при заболеваниях и состояниях, требующих госпитализации, при иммунокомпрометации, при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы и/или респираторного тракта. Осельтамивир - это ЛС, относящиеся к «Категории С для беременных». Клинические исследования безопасности применения Осельтамивира для беременных не проводились.

Таблица 23 - Краткая характеристика основных противогриппозных средств

Лекарственные средства		Механизм действия	Мишень
название	структурная формула		
Осельтамивир		Ингибирует активность нейраминидазы	NA
Занамивир			
Амантадин		Блокирует образование протонных каналов и высвобождение РНК вируса	M2
Римантадин			
Умифеновир		Ингибирует слияние мембран вириона и эндосомы	HA

Примечания: NA – нейраминидаза; M2 – протонные M2-каналы; HA – гемагглютинин.

Режим дозирования. Осельтамивир необходимо использовать в течение 36 часов с момента появления симптомов гриппа. Применение в первые 36 часов позволяет уменьшить: длительность заболевания на 37%; тяжесть симптомов на 38%; частоту вторичных осложнений на 67%.

Внутрь взрослым и детям старше 12 лет: для лечения - 0,075-0,15 г каждые 12 ч в течение 5 дней; для профилактики - 0,075 г/сутки в течение 4 недель. Внутрь детям >40кг или >8 лет, которые могут проглатывать капсулы – по 1 капсуле (0,075 мг) 2 раза в сутки. Детям старше 1 года – суспензия для приема внутрь: < 15 кг - 30 мг 2 раза в сутки; > 15-23 кг - 45 мг 2 раза в сутки; > 23-40 кг - 60 мг 2 раза в сутки; > 40 кг - 75 мг 2 раза в сутки. В конце сентября 2007 г. Европейская комиссия одобрила капсулы осель-

тамифира фосфата (Тамифлю (Tamiflu), компания Hoffmann-La Roche Ltd.) с дозой ЛС 30 мг и 45 мг для лечения и профилактики гриппа типа А и В у пациентов в возрасте от 1 года и старше.

Занамивир (Zanamivir).

Механизм действия. Занамивир - структурный аналог сиаловой кислоты – естественного субстрата вирусной нейраминидазы. Занамивир - мощный и высокоселективный ингибитор нейраминидазы, превосходящий по активности осельтамивир, со сходным механизмом действия. Занамивир действует во внеклеточном пространстве, уменьшая воспроизведение обоих типов вируса гриппа (А и В) и предотвращая выброс вирусных частиц из клеток поверхностного эпителия дыхательных путей.

Спектр активности. Вирусы гриппа А и В.

Фармакокинетика. После ингаляции всасывается 10-20% введенной дозы, концентрация в сыворотке крови определяется через 1-2 часа. Низкая системная абсорбция (сохраняется и при повторных ингаляциях) приводит к низкой системной концентрации и АUC. Абсолютная биодоступность после перорального введения – 2%. У пожилых пациентов и у пациентов с ХПН биодоступность после введения 20 мг – 10-20%.

После пероральной ингаляции занамивир осаждается в дыхательных путях в высоких концентрациях. После ингаляции 10 мг Занамивира в эпителиальном слое дыхательных путей концентрация превышает среднее значение 1/2 ингибирующей концентрации для нейраминидазы в 340 раз через 12 часов после ингаляции и в 52 раза через 24 часа. Осаждается в ротовой части глотки и легких (около 77,6% и 13,2% соответственно). Не метаболизируется. $T_{1/2}$ после пероральной ингаляции - 2,6-5,05 ч. Общий клиренс - 2,5-10,9 л/ч. Выводится почками в неизмененном виде в течение 24 ч.

Побочные реакции. Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, затруднение дыхания - очень редко. Со стороны кожных покровов: сыпь, крапивница - очень редко. Аллергические реакции: отек лица, гортани - очень редко.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа А и В. Эффективность профилактики – 70-80%.

По данным ВОЗ и Центра по контролю за заболеваниями США (CDC), опубликованным осенью 2009 года, результаты тестов на вирусах гриппа А/Н1N1 (California/04/2009), полученных от пациентов в Мексике и Соединенных Штатах Америки, показали, что новые вирусы чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), но резистентны к другому классу - адамантанам (амантадин, римантадин).

По данным ВОЗ опубликованным в апреле 2013 года, результаты тестов на вирусах гриппа А/Н7N9 (новый «птичий» грипп), полученных от пациентов в Китае, показали, что вирусы А/Н7N9 также чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), но устойчивы к адамантанам (амантадин и римантадин).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 5-7 лет). Соблюдать осторожность у пациентов с бронхиальной астмой и хроническими заболеваниями легких, неконтролируемым течением хронических болезней, при иммунокомпрометации. Занамивир - это ЛС, относящиеся к «Категории С для беременных». Клинические исследования безопасности применения занамивира для беременных не проводились.

Режим дозирования. Назначается для использования только в виде ингаляций через рот с применением дискхалера. Взрослые и дети старше 5 лет: для лечения - по 10 мг (2 ингаляции) 2 раза в сутки (20 мг/сутки) в течение 5 дней; для профилактики - по 10 мг (2 ингаляции) 1 раз в сутки (10 мг/сутки) в течение 10 дней.

2. Средства, подавляющие разделение вируса гриппа (**блокаторы М2-каналов**, производные адамантана).

Римантадин (Rimantadinum).

Механизм действия. Блокирует ионные М2-каналы вируса гриппа А, нарушается способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид.

Спектр активности. Римантадин активен только в отношении вируса гриппа А (особенно А2). При гриппе В оказывает антитоксическое действие. При других типах острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) римантадин неэффективен. В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-му дню лечения может достигать 30% (в странах Азии – до 60%; США – до 90%).

Фармакокинетика. Римантадин практически полностью, но медленно, всасывается в ЖКТ. Связывание с белками плазмы крови - 40%. Хорошо распределяется в организме. Проходит через ГЭБ, плаценту. Римантадин примерно на 75% метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения римантадина – 1-1,5 суток. Активность в 5-10 раз выше, чем у амантадина.

Побочные реакции. ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота. ЦНС: при применении римантадина у 3-6% пациентов отмечается сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, раздражительность, парестезии, тремор, судороги.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусом А. Профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А). Эффективность - 60–70%. Профилактика проводится у лиц при отсутствии вакцинации или если с момента вакцинации прошло менее 2 недель.

Противопоказания. Заболевания печени и почек, тиреотоксикоз, беременность. Ограничения к применению: эпилепсия, церебральный атеросклероз. Взаимодействие: усиливает возбуждающий эффект кофеина. Римантадин - это ЛС, относящиеся к «Категории С для беременных». Клинические исследования безопасности применения римантадина для беременных не проводились. Было показано при исследованиях на животных, что римантадин является тератогенным и эмбриотоксичным при введении в достаточно высоких дозах.

Режим дозирования. Римантадин необходимо использовать в течение 2 суток с момента появления симптомов гриппа. Внутрь. Взрослые: 0,1 г каждые 12 ч в течение 5 дней или ступенчатая схема 1 день – 0,1 г 3 раза в день, 2 и 3 день – 0,1 г 2 раза в день, 4 и 5 день – 0,1 г 1 раз в день. Дети старше 1 года: 5 мг/кг/сутки (но не более 0,15 г) в 2 приема. Профилактика гриппа - 1 таблетка (0,05 г) 1 раз в день в течение 10-15 дней.

Амантадин (Amantadinum).

Механизм действия. Блокируют ионные М2-каналы вируса гриппа А, нарушается способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Амантадин также оказывает дофаминергическое, антипаркинсоническое действие.

Спектр активности. Амантадин активен только в отношении вируса гриппа А.

Фармакокинетика. Амантадин после приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} в крови определяется через 4 ч после приема внутрь. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. $T_{1/2}$ - около 15 ч. Выводится в основном почками в неизмененном виде.

Побочные реакции. Такие же, как и у римантадина. Дополнительные побочные реакции – как у всех дофаминэргических ЛС.

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусом А. Профилактика гриппа (если эпидемия вызвана вирусом А). Лечение болезни Паркинсона. Лечение *Herpes zoster*.

Противопоказания. Эпилепсия в анамнезе, язва желудка, тяжелые заболевания почек, повышенная чувствительность к ЛС. С осторожностью назначать при заболеваниях печени и почек, сердечной недостаточности (риск отеков), предшествующих психиатрических заболеваниях, пожилом возрасте, одновременном лечении ЛС, потенциально влияющими на функцию ЦНС. Амантадин - это ЛС, относящиеся к «Категории С

для беременных». Клинические исследования безопасности применения амантадина для беременных не проводились. Есть сообщения только о двух случаях использования амантадина для лечения тяжелой формы гриппа у беременной женщины в третьем триместре. Было показано при исследованиях на животных, что амантадин является тератогенным и эмбриотоксичным при введении в достаточно высоких дозах.

Режим дозирования. Для профилактики гриппа для взрослых и детей старше 10 лет 100 мг/сутки на весь период сохранения риска заражения, обычно 4-6 недель. Для лечения гриппа амантадин назначают взрослым по 200 мг/сут на протяжении не менее 10 дней. Амантадин в капсулах назначают детям от 1 года до 9 лет по 1,5 мг/кг каждые 12 часов или по 3 мг/кг каждые 8 часов. Детям от 9 до 12 лет по 100 мг каждые 12 часов.

3. Средства, препятствующие слиянию липидной оболочки вируса с мембраной клетки (**ингибиторы поверхностного вирусного белка гемагглютинина**).

Умифеновир (Umifenovirum; Арбидол гидрохлорид).

Арбидол гидрохлорид (МНН умифеновир присвоено в 2001 году) - противовирусное ЛС, оказывает иммуномодулирующее и противогриппозное действие, специфически подавляя вирусы гриппа А и В. По состоянию на 2014 год имеются несколько клинических исследований соответствующих критериям доказательной медицины, которые свидетельствуют об эффективности ЛС.

Результаты многолетних клинических исследований Арбидола гидрохлорида, охватывающие около 14 000 пациентов и более чем 20-летний опыт широкого применения ЛС в медицинской практике в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе у взрослых и детей, свидетельствуют о его эффективности и хорошей переносимости.

Наименование «Арбидол» / «Arbidolum» присвоено разработчиком - ВНИХФИ как производное от слов «кАРБэтокси» и «бромИНДОЛ», и одобрено номенклатурной комиссией Фармакологического комитета Минздрава СССР.

Механизм действия. Умифеновир препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами (ингибирует поверхностный вирусный белок гемагглютинин). ЛС обладает интерферониндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами, в частности усиливает фагоцитарную функцию макрофагов.

Спектр активности. Вирусы гриппа А и В. В ходе изучения активности Арбидола гидрохлорида в лабораторных условиях на культуре клеток MDCK (клетки почек кокер-спаниеля; 2008 г.) выявлена и подтверждена способность ЛС подавлять вирус гриппа в дозах от 4,6 до 12 мкг/мл, то есть, подтверждено прямое противовирусное действие умифеновира.

Фармакокинетика. Умифеновир обладает системным действием, быстро адсорбируется и распределяется по органам и тканям. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови при приеме дозы в 50 мг достигается через 1,2 ч., в 100 мг - через 1,5 часа. Биодоступность ЛС составляет около 40% и не зависит от приема пищи. Метаболизм ЛС происходит в печени. $T_{1/2}$ равен 17-21 ч. Около 40% выводится в неизменном виде, в основном с желчью (38,9%) и в незначительном количестве почками (0,12%). В течение первых суток выводится 90% от введенной дозы. ЛС относится к малотоксичным лекарственным средствам (средняя летальная доза - более 4 г/кг). По информации производителя не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на организм человека при пероральном применении в рекомендуемых дозах.

Побочные реакции. Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др. (редко)

Показания к применению. Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В. Профилактика гриппа. Эффективность профилактики – 50%. В составе комбинированной терапии хронических бронхитов, пневмоний, рецидивирующей герпетической инфекции, профилактика послеоперационных осложнений, нормализация показателей иммунного статуса.

Противопоказания. Детский возраст (до 2 лет), индивидуальная непереносимость. Умифеновир – это ЛС, относящиеся к «Категории С для беременных», т.е. применение при беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Лекарственные взаимодействия не описаны. Данные о передозировке отсутствуют.

Режим дозирования. Умифеновир принимается до еды. Взрослые и дети старше 12 лет: для лечения - 0,2 г каждые 6 ч в течение 3-5 дней; для профилактики - 0,2 г/сут в течение 2 недель. Дети 6-12 лет: для лечения - 0,1 г каждые 6 ч в течение 3-5 дней; для профилактики - 0,1 г/сут в течение 2 недель. Дети 2-6 лет: для лечения - 0,05 г каждые 6 ч в течение 3-5 дней.

Таким образом, основные притивогриппозные лекарственные средства относятся по механизму действия к трем группам и направлены на ключевые этапы репродукции вируса гриппа (гемагглютинин (НА), нейраминидаза (НА), М2-каналы). Наиболее часто используются следующие лекарственные средства: осельтамивир и занамивир (ингибиторы вирусной нейраминидазы), римантадин и амантадин (блокаторы М2-каналов), умифеновир (ингибитор поверхностного вирусного белка гемагглютинина).

Основные правила фармакологической терапии гриппа.

- Необходимо использовать оптимальные дозы лекарственных средств.
- Следует точно соблюдать полный курс терапии.
- Начинать прием ЛС в рекомендуемые сроки заболевания.
- Выбирать ЛС с учетом спектра действия на вирусы гриппа А и В и наличия резистентных штаммов вируса гриппа в регионе.

Выполнение данных правил позволяет минимизировать риск появления новых резистентных штаммов вируса гриппа.

Клиническая фармакология противогерпетических лекарственных средств

Известно около 100 представителей семейства герпесвирусных инфекций, 8 выделены у человека:

- Вирус простого герпеса 1 типа – ВПГ-1
- Вирус простого герпеса 2 типа – ВПГ-2

ВПГ-1 и ВПГ-2 могут вызывать оролабиальный и генитальный герпес, герпес на руках, герпес глаз (кератоконъюнктивит, увеит), герпетическую инфекцию головного мозга (энцефалит), герпес новорожденных.

- Вирус ветряной оспы / опоясывающего герпеса (virus varicella-zoster: VVZ - ВВЗ) – ВВЗ (вызывает ветряную оспу и опоясывающий лишай)

- Вирус Эпштейн – Барр – ВЭБ
- Цитомегаловирус – ЦМВ

ЦМВ опасен для жизни у людей с ослабленным иммунитетом (болезни крови, ВИЧ-инфекция и др.), принимающих иммунодепрессанты, реципиентов органов, онкологических пациентов, новорожденных, беременных, пожилых людей.

- Вирус герпеса человека 6 – ВГЧ-6 (розеоловирусы 6А и 6В)
- Вирус герпеса человека 7 – ВГЧ-7 (розеоловирус)
- Вирус герпеса человека 8 – ВГЧ-8 (ассоциирован с саркомой Капоши)

Особенности герпесвирусных инфекций:

- ДНК – содержащие вирусы;
- пожизненно персистирующие в организме человека;
- способны вызывать многообразные манифестные формы заболеваний в условиях возникновения иммунодефицита.

Наиболее часто используемые противогерпетические ЛС:

Ацикловир (Ацигерпин, Ацикловир Акри, Виворакс, Виролекс, Герперокс, Зовиракс, Медовир, Цитивир) - табл. 0,2 г; 0,4 г и 0,8 г; капс. 0,2 г; сусп. 0,2 г/5 мл; пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г и 1,0 г в ампл.; крем 5%; мазь 5%; глазная мазь 3%.

Ганцикловир (Цимевен) - капс. 0,25, 0,5; пор. д/ин. 0,5 г во флак.

Валганцикловир (Вальцит) - табл. 0,45.

Фамцикловир (фамвир) - табл. 0,25 г.

Валацикловир (Валтрекс) - табл. 0,5 г.

Фоскарнет - крем 3,13% в тубах по 3 г; р-р 2,4% для инфузий по 205 и 500 мл.

Идоксуридин (Идувиран, Офтан иду) – глазные капли 0,1% во флак.-кап.

Ацикловир (Aciclovirum)

Механизм действия. Под влиянием тимидинкиназы вирусов превращается в ацикловир-монофосфат, который ферментами клетки хозяина превращается в ацикловир-дифосфат, а затем в активную форму ацикловир-трифосфат, избирательно блокирующий синтез вирусной ДНК. На репликацию ДНК клетки хозяина не влияет. Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанидина – компонента ДНК. Блокируют синтез вирусной ДНК. ЛС обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивно в здоровых клетках.

Фармакокинетика.

Ацикловир. Биодоступность составляет 20%. $T_{1/2}$ около 3 часов, выводится почками преимущественно в неизмененном виде.

Валацикловир. Быстро всасывается в ЖКТ. Биодоступность 53%. $T_{1/2}$ = 2,5-3,3 часа. В кишечнике подвергается гидролизу с образованием ацикловира и L – валина, выводится с мочой и фекалиями в течение 4 суток.

Фамцикловир в организме метаболизируется с образованием активного противовирусного вещества – пенцикловира. Быстро и полно абсорбируется в ЖКТ. Биодоступность – 77%. $T_{1/2}$ = 2 часа. Связывание с белками менее 20%. Пенцикловир трифосфат быстро образуется в инфицированных клетках и присутствует в них в течение 12 часов. Экскретируется в основном с мочой.

Пенцикловир имеет длительный внутриклеточный период полувыведения (7–20 часов), что значительно выше, чем у ацикловира (менее 1 часа). Пенцикловир обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ацикловир.

Побочные реакции.

Ацикловир.

Местные - жжение при нанесении на слизистые оболочки; флебит при в/в введении

Системные.

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: у 1–4% пациентов при в/в введении ацикловира отмечается заторможенность, тремор, судороги, галлюцинации, бред, экстрапирамидные расстройства.

Почки: у 5% пациентов при в/в введении развивается обструктивная нефропатия.

Другие: головная боль, головокружение (чаще у пожилых людей).

Валацикловир по переносимости близок к ацикловиру для перорального приема. Может вызывать тромботическую микроангиопатию у пациентов с иммуносупрессией.

Фамцикловир близок к ацикловиру. Наиболее частыми побочными реакциями являются головная боль и тошнота.

Показания к применению.

Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа: инфекции кожи и слизистых оболочек; опоясывающий герпес (только ацикловир); генитальный герпес; герпетический энцефалит; неонатальный герпес.

Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster: опоясывающий лишай; ветряная оспа; пневмония; энцефалит.

Режим дозирования.

Ацикловир.

Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызываемых Herpes simplex 1 и 2 типов.

Взрослые

Ацикловир назначают по 200 мг 5 раз/сут в течение 5 дней с 4-часовым интервалами в течение дня и с 8-часовым интервалом на ночь. В более тяжелых случаях заболевания курс лечения может быть продлен по назначению врача до 10 дней. В составе комплексной терапии при выраженном иммунодефиците, в т.ч. при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции, включая ранние клинические проявления ВИЧ-инфекции и стадию СПИД; после трансплантации костного мозга или при нарушении всасывания из кишечника назначают по 400 мг 5 раз/сут. Лечение необходимо начинать как можно раньше после возникновения инфекции; при рецидивах ацикловир назначают в продромальном периоде или при проявлении первых элементов сыпи.

Профилактика рецидивов инфекций, вызываемых Herpes simplex 1 и 2 типов у пациентов с нормальным иммунным статусом.

Рекомендованная доза составляет по 200 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) или 400 мг 2 раза/сут (каждые 12 ч). В ряде случаев оказываются эффективными более низкие дозы - по 200 мг 3 раза/сут (каждые 8 ч) или 2 раза/сут (каждые 12 ч).

Профилактика инфекций, вызываемых Herpes simplex 1 и 2 типов, у пациентов с иммунодефицитом.

Рекомендуемая доза составляет по 200 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч). В случае выраженного иммунодефицита (например, после трансплантации костного мозга) или при нарушении всасывания из кишечника дозу увеличивают до 400 мг 5 раз/сут. Продолжительность профилактического курса терапии определяется длительностью периода существования риска инфицирования.

Лечение инфекций, вызываемых вирусом Varicella zoster (ветряная оспа).

Взрослые

Назначают по 800 мг 5 раз/сут каждые 4 ч днем и с 8-часовым интервалом на ночь. Продолжительность курса лечения 7-10 дней.

Дети

Назначают по 20 мг/кг 4 раза/сут в течение 5 дней (максимальная разовая доза 800 мг), детям от 3-х до 6 лет: по 400 мг 4 раза/сут, старше 6 лет: по 800 мг 4 раза/сут в течение 5 дней.

Лечение необходимо начинать при появлении самых ранних признаков или симптомов ветряной оспы.

Лечение инфекций, вызываемых вирусом Herpes zoster (опоясывающий лишай).

Взрослые

Назначают по 800 мг 4 раза/сут каждые 6 ч в течение 5 дней. Детям в возрасте старше 3 лет препарат назначают в той же дозе, что и взрослым.

Лечение и профилактика инфекций, вызываемых Herpes simplex 1 и 2 типов, пациентов детского возраста с иммунодефицитом и нормальным иммунным статусом.

Дети от 3-х лет до 6 лет - 400 мг раза/сут; старше 6 лет - 800 мг 4 раза/сут. Более точную дозу определяют из расчета 20 мг/кг массы тела, но не более 800 мг раза/сут. Курс лечения составляет 5 дней. Данные о профилактике рецидивов инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, и лечении опоясывающего герпеса у детей с нормальными показателями иммунитета отсутствуют.

Для лечения детей старше 3 лет назначают по 800 мг ацикловира 4 раза/сут каждые 6 ч (как и для лечения взрослых с иммунодефицитом).

В пожилом возрасте происходит снижение клиренса ацикловира в организме параллельно со снижением клиренса креатинина. Принимающие большие дозы ЛС внутрь, должны получать достаточное количество жидкости. При почечной недостаточности необходимо решить вопрос о снижении дозы препарата.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ацикловира пациентам с почечной недостаточностью. У таких пациентов прием ЛС внутрь в рекомендованных дозах с целью лечения и профилактики инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, не приводит к кумуляции ЛС до концентраций, превышающих установленные безопасные уровни. Однако, у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК меньше 10 мл/мин) дозу ацикловира следует снизить до 200 мг 2 раза/сут с 12-часовыми интервалами.

При лечении инфекций, вызываемых вирусом *Varicella zoster*, *Herpes zoster*, а также при лечении пациентов с выраженным иммунодефицитом рекомендуемые дозы составляют: терминальная почечная недостаточность (КК менее 10 мл/мин) - по 800 мг 2 раза/сут каждые 12 ч; тяжелая почечная недостаточность (КК 10-25 мл/мин) - по 800 мг 3 раза/сут каждые 8 ч.

Валацикловир (Валтрекс).

Оролабиальный герпес – $0,5 \times 2$ р/д (3 дня).

Лабиаальный герпес: «импульс-терапия» – $2,0 \times 2$ р/д (1 день).

Генитальный герпес: первичный эпизод – $0,5 \times 2$ р/д (5-7 дней).

Генитальный герпес: рецидив – $0,5 \times 2$ р/д (3 дня).

Супрессия, предупреждение рецидивов генитального герпеса – $0,5 \times 1$ р/сут (6-12 месяцев).

Опоясывающий герпес – $1,0 \times 3$ р/сутки (7 дней).

Супрессивная терапия Валтрексом предотвращает рецидивы генитального герпеса у 69% пациентов. Прием 1 таблетки Валтрекса в день гарантирует 309 дней без рецидивов герпеса (контроль – 30 дней; иммунокомпетентные пациенты с рецидивами генитального герпеса минимум 6 раз в год).

Ганцикловир.

Фармакокинетика. Плохо всасывается при приеме внутрь, биодоступность составляет около 10%. $T_{1/2} = 3$ часа, выводится почками.

Побочные реакции. Нейтропения, гранулоцитопения, анемия, диспептические явления, нарушение функции печени и почек, ЖКТ кровотечения.

Показания. Цитомегаловирусная инфекция.

Идоксуридин.

ЛС применяется только в офтальмологии для лечения и профилактики инфекций, вызванных ВПГ.

Побочные реакции. Раздражение, боль, зуд, краснота, отек, помутнение роговицы, появление пятен или точечных дефектов на эпителии роговицы.

Показания. Герпетический кератит, вызванный ВПГ, особенно эпителиальная форма, поверхностная «древовидная» форма. Профилактика рецидивов герпетического кератита в раннем послеоперационном периоде после лечебной кератопластики.

Фоскарнет.

Механизм действия: образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и ЦМВ.

Фармакокинетика. При введении внутрь всасывается плохо, биодоступность составляет 12-22%. Выводится почками в неизмененном виде.

Побочные реакции. Нефротоксичность, анемия, гранулоцитопения, нарушение мозгового кровообращения, нейротоксичность, диспепсические явления, аллергические реакции.

Показания. Вирусные инфекции, устойчивые к ацикловиру. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов с нарушенным иммунитетом.

Основные правила фармакологической терапии герпесвирусных инфекций.

- Необходимо использовать оптимальные дозы лекарственных средств.
- Следует точно соблюдать полный курс терапии.
- Выбирать ЛС с учетом действия на конкретную герпесвирусную инфекцию.

- Применять ЛС с учетом местного и системного действия.

Клиническая фармакология антиретровирусных лекарственных средств

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относится к ретровирусам. При проникновении в клетку-хозяина ВИЧ подвергается обратной транскрипции и встраивается в её ДНК. ВИЧ имеет два основных вирусных фермента: обратную транскриптазу (ревертаза – превращает вирусную РНК в ДНК) и ВИЧ-протеазу, которая гидролизует вирусный пептид на более мелкие структурные белки. Фермент необходим для созревания вирусных частиц.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) вызванный ВИЧ-инфекцией характеризуется снижением числа CD4⁺-лимфоцитов менее 200 на кубический миллиметр и развитием оппортунистических инфекций.

Современные антиретровирусные ЛС.

- Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ): залцитабин (Хивид), зидовудин (Азидотимидин, Вудазидин, Каназол, Румикоз, Ретровир, Тимазид), диданозин (Видекс), ставудин (Зерит), ламивудин (Зеффикс, Эпивир, ТриТиСи), абакавир (Зиаген), тенофовир, эмтрицитабин, комбинации НИОТ (Комбивир - зидовудин+ламивудин).

- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ): невирапин (Виамун), эфавиренз (Стокрин), этравирин (Интеленс), рилпивириин (Эдюрант).

- Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ИП): саквинавир (Инвираза, Фортоваза), индинавир (Криксиван), ритонавир (Норвир), нелфинавир (Вирасепт), лопинавир, фосампренавир, атазанавир, типранавир, дарунавир.

- Ингибиторы слияния вируса с клеткой: энфувиртид, маравирик, викривирок* (*находятся на последних стадиях разработки).

- Ингибиторы интегразы: ралтегравир (Исентресс), эливтегравир (Витекта)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ).

Механизм действия НИОТ. В основе структуры всех НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, аденин, цитидин или гуанин), что обуславливает общее свойство метаболитов каждого из ЛС блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК. Под действием соответствующих ферментов ЛС метаболизируются с образованием трифосфатов, которые и проявляют фармакологическую активность.

Диданозин (ddI) представляет собой аналог аденина. Выпускается в таблетках растворимых 0,025; 0,05; 0,1; 0,15 г; капсулах с замедленным высвобождением 0,125; 0,2; 0,25; 0,4 г; порошке д/сusp. для приема внутрь 0,1; 0,167; 0,375 г.

Зидовудин (AZT, ZDV) является аналогом тимидина. Формы выпуска: капсулы 0,1; 0,25 г; раствор для приема внутрь 10 мг/мл во флаконах по 20 мл; раствор для инфузий 10 мг/мл во флаконах по 20 мл.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Связывание с белками плазмы низкое (30–38%). Проникает через ГЭБ, плаценту, в семенную жидкость. Метаболизируется в печени до неактивного метаболита, выводится почками. Период полувыведения - 1,1 часа, клеточный - 3,3 часа.

Побочные реакции:

ЖКТ: наиболее часто тошнота и рвота, редко нарушения вкуса, боль в животе.

Печень: повышение активности трансаминаз, стеатоз.

Кровь: анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Нервная система: слабость, повышенная утомляемость, головная боль, бессонница, астенический синдром, сонливость, депрессия, периферические нейропатии, парестезии.

Показания. Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии. Профилактика профессионального заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом, и трансплацентарного ВИЧ-инфицирования плода.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ).

Спектр активности. Клиническое значение имеет активность ННИОТ в отношении ВИЧ-1. Против ВИЧ-2 лекарственные средства данной группы неактивны.

Эфавиренз (EFV) выпускается в капсулах 0,2 г

Невирапин (NVP) выпускается в таблетках 0,2 г; в виде суспензии для приема внутрь 10 мг/мл во флаконах по 240 мл.

Механизм действия. Вызывает разрушение каталитического участка обратной транскриптазы ВИЧ-1.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Связывание с белками плазмы - 60%. Обладает высокой липофильностью. Хорошо проходит через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает 45% концентрации в плазме. Проходит через плаценту, накапливается в грудном молоке. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно почками. T_{1/2} – 20-45 часов.

Побочные реакции:

Гиперчувствительность: сыпь (у 17% пациентов), лихорадка, артралгия, миалгия.

ЖКТ: тошнота, стоматит.

Печень: гепатит

ЦНС: головная боль, утомляемость, сонливость.

Гематологические реакции: гранулоцитопения.

Показания. Комбинированная терапия инфекции, вызванной ВИЧ-1 (невирапин, ифавиренц). Профилактика передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1, от матери к новорожденному (невирапин). Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ (ифавиренц).

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ИП).

Механизм действия. Протеаза ВИЧ - фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ. Расщепление вирусных полипротеинов крайне важно для созревания вируса, способного к инфицированию. ИП блокируют активный центр фермента и нарушают образование белков вирусного капсида. ИП подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются незрелые вирусные частицы, неспособные к инфицированию других клеток.

Спектр активности. Клиническое значение имеет активность ИП против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Ритонавир (RTV) выпускается в капсулах 0,1 г.

Фармакокинетика. Всасывается в ЖКТ, абсорбция в пределах 60-80%. Время достижения максимальной концентрации составляет 2-4 часа. Он активно связывается с белками плазмы (98-99%). Метаболизируется в печени системой цитохром Р-450. Биодоступность ритонавира - 94%. Время достижения максимальной концентрации составляет 2-4 часа. Выводится через кишечник (20-40% в неизмененном виде).

Побочные реакции:

ЖКТ: диарея, рвота, гемоколит, желудочно-кишечное кровотечение, кровотечение, гепатит, печеночная недостаточность.

Полость рта: сухость и изъязвления слизистой рта, кандидоз, периодонтальные абсцессы.

Гематологические реакции: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия.

Метаболические нарушения: гиперлипидемия, накопление и перераспределение жировой ткани, снижение массы тела, кахексия, подагра

Нервная система: головная боль, парестезии, амнезия, афазия, атаксия, эпилепсия, нарушение координации движений, нейропатия, паралич, тремор.

Нарушения психики: тревога, спутанность сознания, депрессия, эмоциональная лабильность, эйфория, расстройства личности, аномалии мышления.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, миозит, острый некроз скелетных мышц, артралгия, артроз, боль в области лица, спины, шеи, суставные расстройства, мышечные судороги, мышечная слабость, ригидность мышц шеи.

Кожа: зуд, повышенное потоотделение, сыпь, акне, контактный дерматит, сухость кожи, экзема, отек лица, фолликулит, контагиозный моллюск, фотосенсибилизация, псориаз, себорея.

Прочие: меноррагия, импотенция, снижение либидо.

Саквинавир (INV, FTV) выпускается в таблетках 0,2 г

Фармакокинетика. Всасывается в ЖКТ на 30%, но биодоступность составляет всего 4% вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. Связывание с белками плазмы - 98%. Хорошо распределяется, но практически не проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится в основном с калом. Период полувыведения – 1-2 часа.

Побочные реакции:

ЖКТ: диарея, боль в животе, тошнота.

Полость рта: изъязвление слизистой оболочки, фарингит.

Гематологические реакции: гемолитическая анемия.

Метаболические нарушения: перераспределение подкожной жировой клетчатки, повышение уровня холестерина, триглицеридов, гипергликемия.

Нервная система: головная боль, спутанность сознания, атаксия, слабость, головокружение, астенический синдром, судороги, периферические нейропатии, онемение конечностей.

Кожа: сыпь, зуд, синдром Стивенса-Джонсона, дерматит.

Опорно-двигательный аппарат: боль в мышцах и суставах, остеопороз.

Индинавир (IDV) выпускается в таблетках 0,2; 0,33; 0,4 г

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ, пища значительно уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке - 4 часа. Связывание с белками плазмы крови 60%. Умеренно проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения – 1,5-2 часа.

Побочные реакции:

ЖКТ: изжога, метеоризм, редко тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Метаболические нарушения: см. саквинавир.

Органы дыхания: кашель, дыхательные расстройства, инфекции ВДП и НДП (включая пневмонию).

Опорно-двигательный аппарат: артралгия, миалгия, судороги или ригидность мышц конечностей, остеопороз.

Нервная система: астенический синдром, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, нарушения чувствительности, сонливость, депрессия, парестезия, тремор, периферическая полинейропатия.

Печень и желчевыводящие пути: холестатический гепатит, гипербилирубинемия, холецистит (в том числе калькулезный), редко токсический гепатит.

Почки: дизурия, никтурия, образование конкрементов, боль в области почек, гематурия, протеинурия, повышение уровня креатинина.

Кожа: сухость, зуд, дерматит (в том числе контактный, себорейный), паронихия и вросшие ногти на стопах, алопеция, потливость.

Гематологические реакции: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, спонтанные кровотечения.

Показания. Лечение ВИЧ-инфекции в составе комбинированной терапии. Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ.

Ингибиторы слияния вируса с клеткой.

Маравирок (MVC, Целзентри, Pfizer) – антагонист CCR5-корцепторов, предотвращает проникновение вируса в клетку человека. Эффективен у пациентов с R5 тропизмом ВИЧ в составе комбинированной терапии. Регистрация в РФ – осень 2012 года.

Общие показания к применению антиретровирусных ЛС.

- Лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (зидовудин, фосфаид, ставудин, диданозин, зальцитабин, ламивудин, абакавир).

- Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции (зидовудин, фосфаид).

- Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного (зидовудин).

- Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ (зидовудин, фосфаид, ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир).

Фармакологическая терапия ВИЧ-инфекции.

1. Монотерапия проводится в течение месяца ВИЧ - экспонированным детям (рожденные от ВИЧ - больных матерей) для профилактики ВИЧ-инфекции и медицинским работникам, в случае получения травмы (контакт с ВИЧ-инфицированным материалом или инструментарием).

2. Комбинированная (2 НИОТ).

3. ВААРТ (ВысокоАктивная АнтиРетровирусная Терапия, Рисунок 10, Таблица 24):

3 ЛС НИОТ

2 НИОТ + 1 или 2 ЛС из группы ИП

2 НИОТ + 1 ННИОТ

НИОТ + ННИОТ + ИП

Проблемы при проведении ВААРТ терапии:

- Лекарственные взаимодействия

- Липодистрофия

- Дислипидемия/заболевания сердечно-сосудистой системы

Так же имеются вопросы, связанные с соблюдением режима ВААРТ, фармакокинетикой ЛС, входящих в структуру ВААРТ, лекарственной резистентностью ВИЧ, токсичностью ЛС, используемых при проведении ВААРТ.

Фармакокинетика антиретровирусных ЛС. Отмечаются выраженные индивидуальные различия ЛС в достигаемых сывороточных концентрациях. Возраст, пол, этническая принадлежность и генетические особенности определяют всасывание, транспорт и метаболизм антиретровирусных ЛС в организме. Например, наличие HLAB5701 предрасполагает к развитию реакций гиперчувствительности на абакавир у лиц Европеоидной расы. Так же имеется выраженная способность к лекарственным взаимодействиям. Например, ЛС, снижающие кислотность желудка, такие как омепразол, снижают уровень атазанавира в плазме крови на 48-62%.

Причины для прекращения ВААРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавшие или получавшие лечение, у которых ВААРТ была начата в 1999-2004 гг.: токсичность - 30,4%, выбор пациента - 30,2%, неэффективность терапии - 3,7%; другие причины - 17,9%, причины неизвестны - 7,8%.

Основные примеры токсичности ВААРТ при длительном применении включают в себя: повреждение митохондрий и липоатрофия, связанная с НИОТ, дислипидемия, инсулинорезистентность и отложение жира, связанные преимущественно с ИП.

Другие примеры, связанные с безопасностью применения антиретровирусных ЛС: нефротоксичность, гепатотоксичность, токсичность в отношении костной системы. Токсичность новых ЛС и новых классов ЛС (ингибиторы интегразы) при длительном применении остается под вопросом.

Двойная и тройная комбинированная терапия

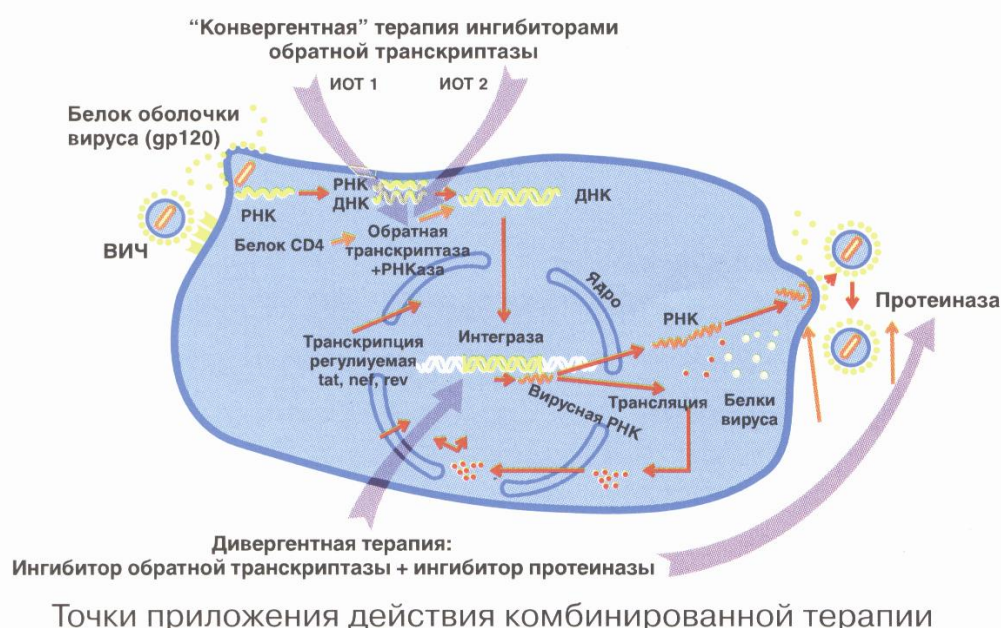


Рисунок 10 - ВысокоАктивная АнтиРетровирусная Терапия (ВААРТ)

Таблица 24 - Эволюция ВААРТ: 1996-2007 гг.

1996	d4T + 3TC + IDV	10 таблеток, 3 раза в сутки
1998	AZT/3TC (Комбивир®) + EFV	5 таблеток, 2 раза в сутки
2002	AZT/3TC (Комбивир®) + EFV	3 таблетки, 2 раза в сутки
2004	ABC/3TC (Кивекса®) + EFV TDF/FTC (Трувада®) + EFV	2 таблетки, 1 раз в сутки 2 таблетки, 1 раз в сутки
2006	TDF/FTC/EFV (Атрипла®)	1 таблетка, 1 раз в сутки

Примечания: d4T – ставудин; 3TC – ламивудин; IDV – индинавир; AZT – задовудин; EFV – эфавиренз; ABC – абакавир; TDF – тенофовир; FTC – эмтрицитабин.

Дисфункция митохондрий (НИОТ ингибируют гамма-полимеразу человека - фермент, ответственный за репликацию митохондриальной ДНК, также предполагаются другие механизмы повреждения митохондрий):

- Периферическая нейропатия: ddI (диданозин), d4T (ставудин)
- Миопатия: ZDV (зидовудин)
- Анемия, миелосупрессия: ZDV (зидовудин)
- Липоатрофия: d4T (ставудин), ZDV (зидовудин)
- Стеатоз печени: d4T (ставудин), ZDV (зидовудин)
- Лактоацидоз: d4T (ставудин), ZDV (зидовудин)
- Панкреатит: ddI (диданозин)
- Дисфункция проксимальных почечных канальцев: TDF (тенофовир), ddI (диданозин), d4T (ставудин), 3TC (ламивудин)
- Остеопения: все НИОТ

Причины смерти у ВИЧ-инфицированных:

Отмечается снижение числа случаев смерти, связанных со СПИД и увеличение числа случаев смерти, связанных с опухолями, ко-инфекцией вирусами гепатита, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Побочные реакции, представляющие угрозу для жизни:

Цирроз печени - невирапин (NVP)

Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз - невирапин (NVP), реже эфавиренз (EFV).

Лактацидоз - часто ставудин (d4T) + диданозин (ddI).

Реакция гиперчувствительности - абакавир (ABC).

Тяжёлые побочные реакции:

Панкреатит - зидовудин (AZT, ZDV).

Нефротоксическое действие, синдром Фанкони - тенофовир (TDF).

Камни в почках - индинавир (IDV).

Угнетение костного мозга (нейтропения и/или анемия) - зидовудин (AZT, ZDV).

Повышение активности трансаминаз - все ингибиторы протеазы и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Прочие побочные реакции:

Расстройства ЖКТ - все ингибиторы протеазы, зидовудин (AZT) и диданозин (ddI).

Периферическая нейропатия - диданозин (ddI), ставудин (d4T) и зальцитабин (ddC).

Сыпь (макулопапулезная сыпь с зудом или без) - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NVP и EFV).

Токсическое действие на ЦНС - эфавиренз (EFV).

Инсулинорезистентность - ингибиторы протеазы, особенно индинавир (IDV).

Гиперлипидемия - ингибиторы протеазы (кроме атазанавира) и ставудин (d4T).

Отложения жировой клетчатки - ингибиторы протеазы.

Липодистрофия - ставудин (d4T).

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ).

На сегодняшний день преимущества ВААРТ намного перевешивают риски. Отмечается прогресс в прогнозировании активности и безопасности ЛС, в оценке сопутствующих факторов риска развития побочных реакций. По-прежнему требуются новые ЛС и новые классы ЛС (увеличение безопасности и предотвращение лекарственной резистентности).

ВААРТ должна подбираться индивидуально для достижения наилучшей активности, комплаентности и переносимости ЛС, минимизация токсичности, лекарственных взаимодействий. При подборе ВААРТ необходимо учитывать лекарственную резистентность, сопутствующую патологию, заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет, психические заболевания, стиль жизни, беременность и стоимость лечения.

Клиническая фармакология противогрибковых лекарственных средств

Заболевания, вызванные патогенными грибами, называют **микозами**. Количество микромитетов оценивается в 1 500 000 видов. В настоящее время идентифицировано около 100 000 видов. Ежегодно описывается более 1500 видов. Известно более 500 видов грибов, вызывающих заболевание у человека. Микозы часто носят хронический характер и обычно наблюдаются у людей с ослабленной иммунной системой. Передача происходит при контакте с носителем инфекции или при взаимодействии с предметами, на которых находятся споры грибов.

Грибковые инфекции (микозы) обычно делятся на системные микозы, дермато-микозы, кандидамикозы.

Системные (глубокие) микозы характеризуются поражением внутренних органов и ЦНС с возможным развитием сепсиса. К ним относятся аспергиллёз, криптококкоз, бластомикоз, кокцидиомикоз, гистоплазмоз.

Дерматомикозы поражают кожу и ее придатки (волосы и ногти), складки туловища, а также внутренние органы. К дерматомикозам относятся трихофития, микроспория, эпидермофития.

Кандидамикозы вызываются дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Они делятся на поверхностные (поражение слизистых оболочек и кожи) и системные (поражение легких, ЖКТ, ЦНС, развитие сепсиса) кандидомикозы.

Инвазивные грибковые инфекции: *Candida* (80-90%), *Aspergillus* (5-15%), *Cryptococcus* (2-5%), другие грибы (1-2%).

Грибы имеют структурную особенность - плотную клеточную стенку, содержащую хитин. Поэтому противобактериальные лекарственные средства не действуют на грибы. Цитоплазматическая мембрана грибов содержит эргостерол, синтез, или функцию которого нарушают противогрибковые лекарственные средства (антимикотики).

Наиболее распространенными механизмами действия противогрибковых ЛС являются: 1) связывание с эргостеролом грибковой мембраны, вызывающее ее повреждение (полиены), 2) нарушение синтеза структурного компонента грибковой мембраны эргостерола (азолы, аллиламины), 3) нарушение синтеза структурного компонента клеточной стенки β -глюкана (эхинокандины), 4) нарушение синтеза нуклеиновых кислот (гризеофульвин, флуцитозин; Рисунок 11).

Классификация антимикотиков.

В зависимости от химической структуры они разделяются на несколько групп, отличающихся по спектру активности, фармакокинетике, клиническому применению.

Полиены.

Для системного применения: амфотерицин В, амфотерицин В липосомальный, амфотерицин В-липидный комплекс.

Для местного применения: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В.

Азолы.

Для системного применения: кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол.

Для местного применения: клотримазол, миконазол, бифоназол, эконазол, кетоназол.

Аллиламины.

Для системного применения: тербинафин.

Для местного применения: нафтифин, тербинафин.

Лекарственные средства разных групп.

Для системного применения: гризеофульвин, калия йодид.

Для местного применения: аморолфин, циклопирокс.

Классификация антимикотиков (в зависимости от этиологического фактора).

1. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных патогенными грибами:

1.1. При системных или глубоких микозах:

Полиены – амфотерицин В;

Производные имидазола – миконазол, кетоконазол;

Производные триазола – итраконазол, флуконазол.

1.2. При дерматомикозах (эпидермомикозах):

Антибиотики – гризеофульвин;

Производные N-метилнафталина – тербинафин;

Производные нитрофенола – нитрофунгин;

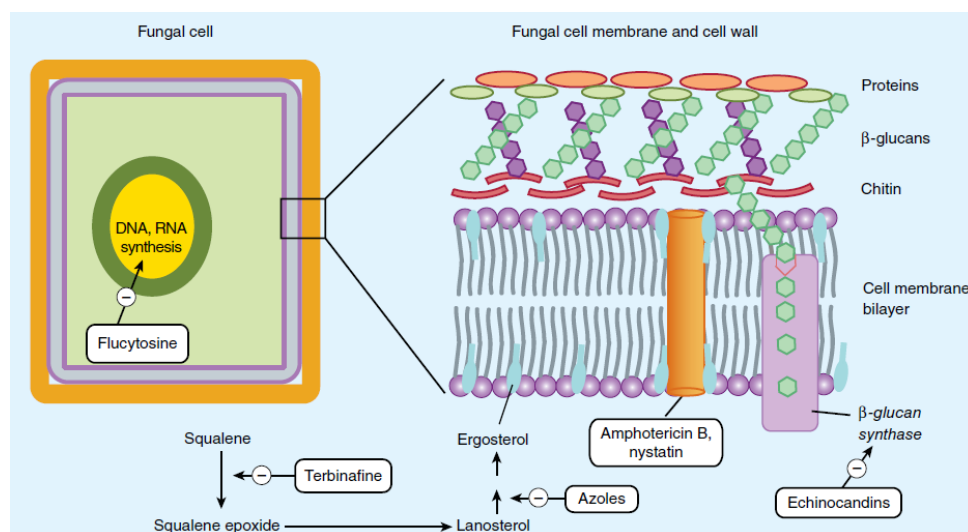
ЛС йода – раствор йода спиртовой, калия йодид.

2. Средства, применяемые при лечении заболеваний, вызванных условно-патогенными грибами (кандидомикоз):

Полиены – нистатин, леворин, амфотерицин В;

Производные имидазола – миконазол, клотримазол;

Бис-четвертичные аммониевые соли – декамин.



Источник: Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology 13th ed. Copyright © 2015 by McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Рисунок 11 - Мишени действия противогрибковых лекарственных средств

Полиены. Формы выпуска.

Нистатин: таблетки 250 000 ЕД и 500 000 ЕД, таблетки вагинальные 100 000 ЕД, мазь 100 000 ЕД/г.

Леворин: таблетки 500 000 ЕД, таблетки защежные 500 000 ЕД, таблетки вагинальные 250 000 ЕД, мазь 500 000 ЕД/г.

Натамицин: таблетки 0,1 г; суспензия 2,5% во флаконах по 20 мл, свечи вагинальные 0,1 г; крем 2% по 30 г.

Амфотерицин В: порошок для инфузий 0,05 г во флаконах, мазь 3% по 15 и 30 г.

Амфотерицин В липосомальный: порошок для инфузий 0,05 г.

Механизм действия полиенов. Полиены являются фунгицидными ЛС. Формируют комплексы с эргостеролом и нарушают плазматическую мембрану клеток грибов, что приводит к увеличению её проницаемости для ионов К и Mg, утечке содержимого плазмы и гибели грибной клетки.

Спектр активности полиенов. Полиены имеют самый широкий спектр антифунгальной активности. Активны в отношении простейших – трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В). Устойчивы к полиенам грибы-дерматомицеты.

Фармакокинетика полиенов. Все полиены практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при в/в введении распределяется во многие органы и ткани. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками. T_{1/2} - 24-48 часов, при длительном применении T_{1/2} - до 2 недель (кумуляция в тканях). Амфотерицин В липосомальный - T_{1/2} - 4-6 дней.

Побочные реакции.

Нистатин, леворин, натамицин.

При системном применении:

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

- Аллергические реакции.

При местном применении:

- Раздражение кожи и слизистых оболочек.

Амфотерицин В.

- Реакция на в/в инфузию: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия.

- Почки: нарушение функции.

- Печень: возможен гепатотоксический эффект.

- Нарушение электролитного баланса: гипокалиемия, гипомagneмия.

- Гематологические реакции: анемия, лейкопения (редко), тромбоцитопения.

- ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

- Нервная система: головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.

- Аллергические реакции: сыпь, зуд, бронхоспазм.

Липид-ассоциированные формы амфотерицина В.

Липид-ассоциированные формы амфотерицина В разработаны с целью уменьшения нефротоксичности традиционного амфотерицина В. Антифунгальная активность сравнима с традиционным амфотерицином В. Отличаются фармакологическими и токсикологическими свойствами.

Показания к назначению полиенов.

Нистатин, леворин: местная терапия при орофарингеальном кандидозе, поверхностном кандидозе пищевода, неинвазивном кандидозе кишечника. Кандидозный вульвовагинит.

Натамицин: кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника, кандидозный вульвовагинит.

Амфотерицин В: тяжелые формы системных микозов. Кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно).

Амфотерицин В липосомальный: тяжелые формы системных микозов у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного ЛС, при его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на в/в инфузию.

Новые полиены.

Липосомальная форма нистатина (Ниотран, Nyotran - производство Agonex) показавшую в эксперименте высокую активность при инвазивном кандидозе и аспергиллезе. Главное достоинство Ниотрана – активность против всех дрожжей, которые резистентны к флуконазолу, итраконазолу и липид-ассоциированным комплексам Амфотерицина В. Выпускают во флаконах по 50 мг (в 50 мл) и 100 мг (в 100 мл), скорость введения - 2 мл в минуту.

Азолы. Формы выпуска.

Клотримазол: таблетки вагинальные 0,1 г; крем 1% по 20 г, раствор для наружного применения 1% по 15мл во флаконах.

Кетоконазол: таблетки 0,2 г, крем 2% по 15 г, шампунь 2% во флаконах по 25 и 60 мл.

Флуконазол: капсулы 0,05 г; 0,1 г; 0,15 г; порошок для суспензии для приема внутрь, 10 мг/мл и 40 мг/мл, раствор для инфузий 2 мг/мл во флаконах по 50 мл.

Итраконазол: капсулы 0,1 г; раствор для приема внутрь 10 мг/мл во флаконах по 150 мл.

Азолы. Классификация.

Имидазолы: клотримазол, миконазол и кетоконазол.

Триазолы 1-го поколения: флуконазол и итраконазол.

Триазолы 2-го поколения:

производные флуконазола: вориконазол, равуконазол;

производные итраконазола: позаконазол.

Азолы. Механизм действия. Ингибируют у грибов фермент C14a-деметилазу системы цитохрома P450 отвечающую за конверсию ланостерола в эргостерол. Происходит истощение эргостерола и гибель клетки.

Азолы. Спектр активности: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paraccoccidioides brasiliensis*. Резистентны к азолам *Candida glabrata*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и зигомицеты. Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida* spp., дерматомицетов.

Азолы. Фармакокинетика. Клотримазол и миконазол плохо абсорбируются при приеме per os и используются почти исключительно для местного лечения орального и вагинального кандидоза. Сравнительная фармакокинетика азолов представлена в Таблице 25.

Таблица 25 - Сравнительная фармакокинетика азолов

Параметры	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол	Вориконазол
Введение	Per os	Per os	Per os и в/в	Per os и в/в
Клиренс	печень	печень	почки	печень
T1/2 (часы)	1-4	21-37	27-37	6-24

Все азолы метаболизируются с использованием системы цитохрома P450. Все ЛС можно разделить на три группы по отношению к системе цитохрома P450: субстраты, индукторы и ингибиторы этой системы. Кетоконазол и итраконазол - субстраты системы цитохрома P450 - метаболизируются под каталитическим действием ферментов системы цитохрома P540.

Флуконазол является слабым P450 ингибитором - подавляет метаболизм P450-субстратов; процесс носит конкурентный и обратимый характер. Он не P450-субстрат и выделяется, главным образом, через почки.

Кетоконазол и итраконазол являются выраженными ингибиторами системы цитохрома P450 (CYP3A4, 2C19).

Азолы. Побочные реакции.

Общие для всех системных азолов:

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.

ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, (чаще при использовании флуконазола).

Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Общие для местных азолов:

При интравагинальном применении: зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки, выделения из влагалища, учащение мочеиспускания.

Азолы. Показания.

Итраконазол. Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория. Кандидоз пищевода, кожи и слизистых оболочек. Криптококкоз. Аспергиллез (при резистентности к амфотерицину В).

Флуконазол. Инвазивный кандидоз. Кандидоз кожи, слизистых оболочек. Онихомикоз. Дерматомикозы.

Кетоконазол. Кандидоз кожи, пищевода, вульвовагинит. Дерматомикоз (местно).

Азолы для местного применения. Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит. Дерматомикозы: трихофития и эпидермофития. При онихомикозе малоэффективны.

Вориконазол (Voriconazole; 1995 г.) - производное флуконазола. Спектр активности: в десятки раз более активен, чем флуконазол в отношении *Aspergillus* spp.,

Cryptococcus spp. и *Candida* spp., включая резистентных к флуконазолу штаммов. Обладает фунгистатической и фунгицидной активностью против *Aspergillus* spp. Выпускают в лекарственных формах для орального и внутривенного применения.

ФК: Биодоступность более 80%; хорошо проникает в ткани организма, включая мозг и цереброспинальную жидкость. Метаболизируется через систему цитохрома P450: изоферменты CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19. Может ингибировать активность CYP2C9, CYP2C19 и в меньшей степени - CYP3A4.

ПР: низкий уровень побочных реакций.

Равуконазол (Ravuconazole) - производное флуконазола. Спектр активности: высокая эффективность на экспериментальных моделях инвазивного аспергиллеза и *Candida* spp. (включая *C. krusei*), *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Fusarium* и *Blastomyces*. Превосходил флуконазол на моделях *in vivo* при криптококкозе и кандидозе желудочно-кишечного тракта. T_{1/2} - от 5 до 8 дней, при этом отмечается хорошая биодоступность и переносимость.

Позаконазол (Posaconazole) - структурный аналог итраконазола. Уровень ингибции C14a - деметилазы в 10 раз выше, чем у итраконазола.

ФК: Обладает низкой растворимостью в воде (менее 2 мг/мл), выпускается только для орального применения (таб. по 0,1 г и оральная суспензия). T_{1/2} от 15 до 25 часов, зависит от дозировки. ЛС плохо проникает в спинномозговую жидкость.

ПР: Головокружение, головная боль, сонливость.

Сертаконазол (Залаин). Последнее поколение противогрибковых ЛС из группы полиенов и азолов.

Форма выпуска: Крем 1% 20 г. Свечи вагинальные 0,3 г.

Сертаконазол содержит азоловый матрикс и принципиально новое соединение – бензотиафен. Принципиально новый противогрибковый агент, сочетающий активность обоих классов (и полиенов, и азолов) с лучшим накоплением в коже и слизистых оболочках.

Механизм действия. Из-за структуры бензотиафена, сходной с триптофаном, сертаконазол легко встраивается в мембрану гриба, что приводит к разрушению стенки гриба. Сертаконазол также нарушает биосинтез эргостерола путем ингибирования 14a – деметилазы.

Сертаконазол. Спектр активности. Дерматофиты: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. Условно-патогенные плесневые грибы: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scopularopsis*, *Altermania*, *Acremonium*. Патогенные дрожжевые грибы: *Candida* spp., *Trichosporon*, *Malassezia*, *Torulopsis*. Грамположительные бактерии: Стрептококки, Стафилококки. Трихомонады.

Аллиламины и тиокарбаматы. Формы выпуска.

Аллиламиновые антифунгальные ЛС.

Нафтифин (Экзодерил): крем 1% по 1 г и 30 г, раствор 1% во флаконах по 10 мл.

Тербинафин: таблетки 0,125 г и 0,25 г; крем 1% по 15 г, спрей 1% во флаконах по 30 мл.

Тиокарбаматы: **толнафат**.

Нафтифин и толнафат являются ЛС для местного применения. Тербинафин используют для системной терапии дерматомикозов.

Аллиламины и тиокарбаматы. Механизм действия. Ингибируют фермент скваленэпоксидазу, который вместе со скваленциклазой переводит сквален в ланостерол. В стенке гриба, если сквален не переходит в ланостерол, конверсия ланостерола в эргостерол блокируется. Происходит истощение эргостерола, повреждается клеточная мембрана гриба.

Аллиламины. Спектр активности. Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности: дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp.,

Microsporum spp.), *M. furfur*; кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза.

Аллиламины. Фармакокинетика.

Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, связывается с белками плазмы на 99%. Высоко липофилен. Диффундируя через кожу, выделяясь с секретами сальных желёз, создаёт высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Концентрации в роговом слое после 12 дней лечения превышают плазменные в 75 раз; в эпидермисе и дерме - в 25 раз. Метаболизируется в печени, выводится почками, $T_{1/2} = 11-17$ ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина – 4-6%. ЛС создают высокие концентрации в различных слоях кожи. Всосавшаяся порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и калом, $T_{1/2} = 2-3$ дня.

Аллиламины. Побочные реакции.

Тербинафин внутрь.

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса.

Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

ЦНС: головная боль, головокружение.

Аллергические реакции: сыпь, крапивница.

Кровь: нейтропения, панцитопения.

Другие: артралгия, миалгия.

Тербинафин местно, нафтифин.

Кожа: зуд, жжение, гиперемия, сухость.

Аллиламины. Показания. Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория (при ограниченном поражении - местно, при распространенном - внутрь). Микоз волосистой части головы (внутрь). Онихомикоз (внутрь). Хромомикоз (внутрь). Кандидоз кожи (местно). Отрубевидный лишай (местно).

Гризеофульвин.

Природный антимикотик. Форма выпуска: таблетки 0,125 г и 0,5 г; суспензия для приема внутрь 125 мг / 5 мл во флаконах.

Гризеофульвин. Механизм действия. Фунгистатический эффект. Ингибирует митотическую активность грибковых клеток в метафазе и нарушает синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно.

Гризеофульвин. Спектр активности. Чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.). Другие грибы устойчивы.

Гризеофульвин. Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность увеличивает жирная пища. Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях кожи, волос, ногтей. Метаболизируется в печени. Выводится с калом (36% в активной форме) и с мочой (менее 1%), $T_{1/2} = 15-20$ ч.

Гризеофульвин. Побочные реакции.

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Нервная система: головная боль, головокружение, бессонница, периферические невриты.

Кожа: сыпь, зуд, фотодерматит.

Гематологические реакции: гранулоцитопения, лейкопения.

Печень: повышение активности трансаминаз, желтуха, гепатит.
Кандидоз полости рта, волчаночноподобный синдром.
Гризеофульвин. Показания. Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория. Микоз волосистой части головы. Онихомикоз.

Эхинокандины и пневмокандины.

Эхинокандины – циклические липопротеиновые фунгицидные агенты.

Механизм действия. Препятствуют синтезу клеточной стенки вследствие неконкурентной ингибиции синтеза β -(1,3)-D-глюкана - энзима, отсутствующего у млекопитающих. Такая ингибиция высоко специфична и даже короткая экспозиция ЛС ведет к гибели клетки гриба. Недостаток - низкая активность против криптококков.

Пневмокандины – аналоги эхинокандинов (один из классов эхинокандиновых липопротеинов). Название "пневмокандины" связано с тем, что они обладают активностью против *Pneumocystis carinii*, а также против *Candida* и *Aspergillus* spp. Подобно другим аналогам эхинокандинов, пневмокандины мало активны против криптококков.

Эхинокандины.

Каспофунгин (Кансайдас, Cancidas; Merck), выпускаемый в лекарственной форме для внутривенного введения (флакон содержит 50 мг ил и 70 мг ЛС; который разводят в 0,9% растворе натрия хлорида). Рекомендуются дозы: в первый день 70 мг один раз в день, затем 50 мг один раз в день внутривенно.

Каспофунгин не является ингибитором или субстратом энзимов системы цитохрома P450. Показания: антифунгальная терапия пациентов инвазивными формами аспергиллеза, резистентным к стандартной терапии или с непереносимостью других антифунгальных ЛС. Побочные реакции: лихорадка, флебиты, тромбозы в месте вливаний, головная боль, тошнота, сыпь, покраснение кожи, умеренное повышение уровня ферментов печени и случаи анафилаксии.

Анидулафунгин (anidulafungin, V-эхинокандин, Эраксис, Egraxis; Pfizer) и **Микафунгин** (micafungin, Микамин, Mycamine; Astellas) закончили клинические испытания, прошли регистрацию и выпускаются в лекарственной форме для внутривенного введения.

Анидулафунгин (Эраксис) в/в 200 мг/сутки (1-й день), затем 100 мг/сутки ежедневно (минимальный курс 14 дней). Эффективность и кинетика не зависят от возраста, пола, расы, массы тела, печеночной и почечной недостаточности.

Калия йодид.

В качестве противогрибкового ЛС калия йодид используется внутрь в виде концентрированного раствора (1,0 г/мл). Механизм действия точно неизвестен.

Калия йодид. Фармакокинетика. Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Распределяется преимущественно в щитовидную железу. Накапливается в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах. Концентрации в слюне, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови. Экскретируется в основном почками.

Калия йодид. Побочные реакции.

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.

Эндокринная система: изменения функции щитовидной железы (необходим соответствующий клинический и лабораторный контроль).

Реакции йодизма: сыпь, ринит, конъюнктивит, стоматит, ларингит, бронхит.

Другие: лимфаденопатия, набухание подчелюстных слюнных желез.

Калия йодид. Показания. Споротрихоз: кожный, кожно-лимфатический.

Глава 7

Клиническая фармакология стероидных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, наркотических анальгетиков

Клиническая фармакология стероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Классификация стероидных противовоспалительных лекарственных средств (синонимы: глюкокортикоиды - ГК, глюкокортикостероиды - ГКС) представлена на Рисунке 12.

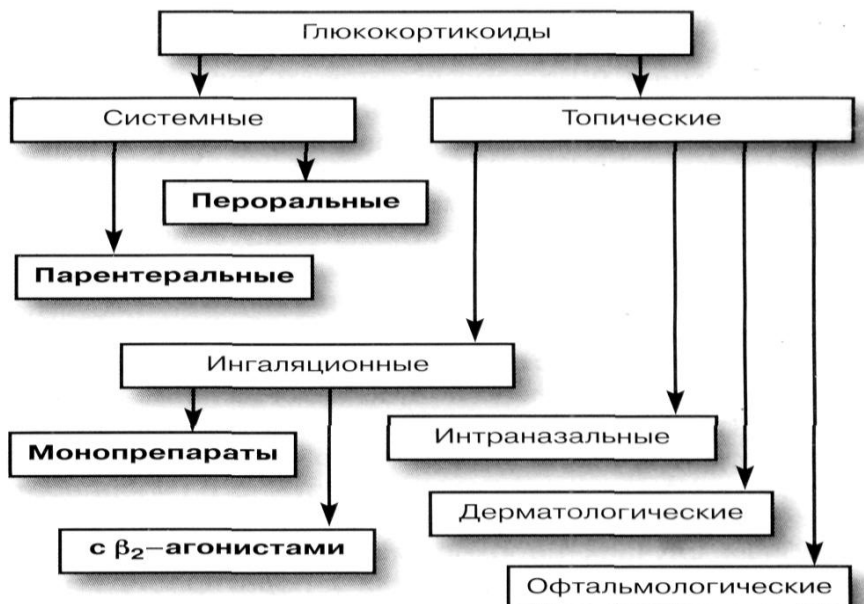


Рисунок 12 - Классификация стероидных противовоспалительных лекарственных средств

Биосинтез ГК (Рисунок 13)

Пучковая зона коры надпочечников человека вырабатывает кортизол и кортикостерон, которые синтезируются из холестерина.

У здоровых людей при отсутствии стресса ежедневно секретируется 10-20 мг кортизола. Период полураспада ($T_{1/2}$) кортизола составляет 60-90 минут.

История развития глюкокортикостероидов:

- 1934 г. Хенч – субстанция Е (кортизон)
- 1936 г. субстанция F (кортизол)
- 1948 г. Хенч, Кенделл – Нобелевская премия
- 1950 г. – гидрокортизон
- 1954 г. – преднизон и преднизолон
- 1955 г. – флуорогидрокортизон
- 1956 г. – триамцинолон
- 1958 г. – дексаметазон

Биоритмы глюкокортикостероидов (Таблицы 26, 27).

- Принимать ГК целесообразно в ранние утренние часы: 5.00-6.00
- Для пациентов, принимающих ГК длительно, возможно применение 2/3 дозы в 5.00-6.00 и 1/3 дозы позже, но до 12.00

Фармакокинетика глюкокортикостероидов (Таблица 28)

- Биодоступность при наружном применении ГК увеличена у детей, а также при нанесении на кожу, имеющую нарушение целостности и сразу после мытья кожных покровов. Глюкокортикостероиды хорошо всасываются из ЖКТ, легко про-

никают через слизистые оболочки и гистогематические барьеры (кроме фторированных ГК). Биотрансформируются в печени. Синтетические ГК обладают более высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, вследствие чего они медленнее инактивируются. Биодоступность при пероральном приеме колеблется от 50% до 100%, прием пищи не влияет на биодоступность ГК. Биодоступность ГК существенно снижается при совместном приеме с антацидными лекарственными средствами. Глюкокортикостероиды, способны проникать через плаценту (гидрокортизон – 67%, преднизолон – 51%, дексаметазон – 2-3%), следовательно, данные лекарственные средства не желательно назначать в период беременности.

- У здоровых людей связывающая способность белка транскортина подвержена суточным колебаниям, у лиц длительно принимающих ГК связывание с транскортином значительно ниже и суточные колебания отсутствуют вовсе.

Таблица 26 - Циркадный ритм содержания кортикостерона в плазме крови крыс, нмоль/л.

Время суток	Самки	Самцы
5.00	495	132
8.00	518	170
11.00	558	311
14.00	567	357
17.00	1082	535
20.00	1514	772
23.00	1074	489
2.00	996	484

Таблица 27 - Секреция кортикостерона у крыс в разное время года

Время года	Кортикостерон, нмоль/л
Осень	13075
Зима	15206
Весна	19008
Лето	20736

Таблица 28 - Общая характеристика глюкокортикостероидов

Лекарственное средство	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность	Эквивалентная доза, мг	T1/2 в крови, мин
<i>С короткой активностью</i>				
Гидрокортизон	1	1	20	90
Кортизон	0,8	1	25	30
<i>Со средней продолжительностью</i>				
Преднизолон	4	0,8	5	200
Преднизон	4	0,8	5	60
Метилпреднизолон	5	0,5	4	200
<i>С длительной активностью</i>				
Триамцинолон	5	0	4	> 200
Бетаметазон	30	0	0,75	> 200
Дексаметазон	30	0	0,75	> 200

Фармакодинамика. ГКС проникают внутрь клетки, где взаимодействуют со специфическим белковым рецептором.

Рецептор содержит 2 домена: имеющий два участка связывания цинка (цинковые пальцы), необходим для взаимодействия с ДНК и расположенный на С-конце, необходим для связывания ГКС.

После взаимодействия с гормоном рецептор освобождается от других белков, активируется, рецептор-ГКС димер транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует с ДНК регуляторных участков генов-мишеней и вызывает изменение экспрессии генов → ↑ образования иРНК → изменяется синтез белков.

Механизм противовоспалительного действия ГКС: ↑ синтеза белка ингибитора фермента фосфолипазы А₂ – **липокортин** → ↓ образование арахидоновой кислоты → ↓ образование простагландинов и лейкотриенов. Некоторые эффекты ГКС возникают немедленно и связаны с взаимодействием с мембранными рецепторами.

Механизмы действия глюкокортикостероидов (Таблица 29).

- Противовоспалительный эффект:
 - **антиэкссудативный** (стабилизирующее действие на биологические мембраны, уменьшение капиллярной проницаемости);
 - **антипролиферативный** (угнетение пролиферации фибробластов и их активности в отношении синтеза коллагена);
 - **стабилизация лизосомальных мембран** (ограничение выхода протеолитических ферментов и предупреждение деструктивных процессов).
- Ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8).
- Ингибируют металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин).
- Подавляют экспрессию молекул, принимающих участие в Т-клеточном распознавании антигенов.
- Снижают экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиальных клеток таким образом подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, что позволяет объяснить снижение резистентности больных к инфекции и развитие лейкоцитоза на фоне ГК-терапии
- Иммунодепрессивный:
 - избирательное торможение функции и развития иммунокомпетентных лимфоидных клеток
 - не обусловлен проявлением неспецифического цитостатического действия.
- Пермиссивный (под влиянием ГК увеличивается количество рецепторов к физиологически активным веществам - катехоламинам)
- Ингибируют циклооксигеназу, активатор плазминогена

Таблица 29 - Сравнительная фармакологическая активность глюкокортикостероидов

Лекарственное средство	Противо-аллергическая активность	Противо-воспалительная активность	Угнетение функций надпочечников	Задержка ионов натрия и воды
Гидрокортизон	1	1	1	1
Преднизолон	4	3	4	0,75
Метилпреднизолон	4,8	6,2	4	0,5
Дексаметазон	?	26	17	0
Триамцинолон	?	5	4	0

Фармакологические эффекты глюкокортикостероидов.

- **Углеводный обмен** (↓ гликогенолиза, ↑ глюконеогенеза в печени, ↑ инсулинорезистентности): ↑ глюкозы крови, стероидный СД у предрасположенных лиц;
- **Белковый обмен** (↑ протеолиза), но ↑ синтез фибриногена, сурфактанта, эритропоэтина, пермеазы;

- *Жировой обмен* (перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушинговидному типу): ↑ липолиза на конечностях, ↑ липогенеза животе, верхнем плечевом поясе, лице);
- *Обмен кальция* (↓ всасывания кальция в кишечнике, ↑ выхода из костной ткани, ↑ экскреции с мочой);
- *Водно-электролитный баланс* (увеличение реабсорбции Na и воды → ↓ их выведения из организма, ↑ выведения калия). Минералокортикоидная активность более присуща природным ГКС, менее синтетическим и не характерна фторированным.

Побочные реакции глюкокортикостероидов.

Катаболические:

- остеопороз (уменьшают влияние витамина D на всасывание кальция) необратимый ПЭ;
- снижение мышечной массы;
- слабость;
- у детей – подавление роста необратимый ПЭ;
- угнетение метаболизма суставного хряща;
- гиповитаминоз (D, A, E, B₆);
- катаракта необратимый ПЭ.

Метаболические:

- активация липолиза (накопление жира);
- активация глюконеогенеза (диабетогенное действие);
- усиливают всасывание жиров.

Влияние на ЦНС:

- замедляется α-ритм на ЭЭГ;
- повышение внутричерепного давления;
- нарушения поведения (эйфория, депрессия, психоз).

Влияние на ЖКТ:

- ulcerогенное действие;
- диспепсия (тошнота, рвота).

Другие:

- повышение АД;
- задержка натрия и жидкости;
- нарушения менструального цикла;
- лихорадка;
- расстройства сна;
- гипокалиемия;
- акне;
- замедление регенерации ран;
- в физиологических дозах (5-7,5 мг) стимулируют, а в больших дозах угнетают метаболизм суставного хряща;
- недостаточность коры надпочечников;
- запаздывание полового развития у детей;
- гипертрихоз.

Синтетические глюкокортикостероиды:

- Преднизолон (5 мг/таб)
- Преднизон (5 мг/таб)
- Метилпреднизолон (4 мг/таб)
- Триамцинолон (4 мг/таб)
- Дексаметазон (0,75 мг/таб)

При необходимости замены одного лекарственного средства другим действует правило «*таблетка на таблетку*».

Показания к назначению глюкокортикостероидов.

- *Надпочечниковая недостаточность* -заместительная терапия (при ХНН используют физиологические дозы ГКС 2/3 утром, 1/3 вечером или в обед (кортизон, гидрокортизон), другие ГКС вводят 1 р/д утром) При ОНН дексаметазон 4 мг. п/к или в/м или гидрокортизон в/в струйно 100 мг, затем – длительная инфузия со скоростью 100 мг за каждые 8 ч.
- *Адреногенитальный синдром* (супрессивная терапия). Используют супрафизиологические дозы кортизона или гидрокортизона 1/3 дозы утром, 2/3 дозы вечером;
- *Ревматические болезни* – патогенетическая терапия (СКВ, узелковый периартериит, ревматоидный артрит) Лечение начинают с более высоких доз, при получении эффекта постепенно снижают дозу до минимальной эффективной;
- *Аллергические реакции* (анафилактический шок, отёк Квинке, сезонный ринит, сывороточная болезнь, крапивница, контактный дерматит, реакции на укусы насекомых, ЛС). При аллергическом рините – интраназальное введение ГКС
- *Бронхиальная астма, ХОБЛ*
- *Глазные болезни* (местно в виде капель или мази дексаметазона или системно. Противопоказаны при инфекционных процессах)
- *Кожные болезни* (псориаз, экзема, пузырчатка)
- *Заболевания ЖКТ* (НЯК, болезнь Крона, хронический активный гепатит)
- *Злокачественные новообразования* (химиотерапия острого лимфолейкоза, лимфом)
- *Отёк головного мозга*
- *Саркоидоз*
- *Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения*
- *Трансплантация органов*

Локальная терапия ГКС (инъекции в мягкие ткани, полость сустава)

- Имеет вспомогательное значение, оказывает влияние только на местное воспаление, причём временное
- В опорные суставы не следует назначать более 3 инъекций в год, в один и тот же сустав – 1 раз в 3 мес.
- Используют триамцинолон, метилпреднизолон, бетаметазон (быстрое и пролонгированное действие, не вызывает местных микрокристаллических реакций и дистрофического действия на ткани)
- В крупные суставы и кисту Бейкера вводят по 1 мл ЛС, в средние – по 0,5 мл, в мелкие – 0,25 мл.
- Для уменьшения травматизации суставного хряща используют иглы с минимальным диаметром
- Для введения в мягкие ткани, плечевой сустав, подакромиальную и вертельную сумки ГКС с местными анестетиками или физ. раствором в равных количествах (в плечевую и вертельную области 1:2-1:5).
- После инъекции – частичная иммобилизация сустава на 1 сутки, исключают физическую активность на 1 неделю.

- Противопоказания: инфекционный артрит, любые изменения кожи рядом с местом пункции, нестабильность опорного сустава

Применение глюкокортикостероидов в пульмонологии (см. Главу 8).

Применение глюкокортикостероидов в дерматологии.

- Группа I - с низкой активностью – гидрокортизон, преднизолон.
- Группа II - умеренно активные – гидрокортизон бутират, триамцинолон.
- Группа III - активные – бетаметазон, флуоцинолон ацетонид, мометазон, метил-преднизолон ацепонад, флутиказон.
- Группа IV - высокоактивные – клобетазол.

Уже через 3 дня после начала лечения могут вызывать атрофию кожи, при применении в дозе 2 г/сутки, через 2 недели наблюдается угнетение функции надпочечников, присоединение инфекции, угревая болезнь.

ГК в виде мази менее активны, чем крем или лосьон, всасывание на различных участках отличается (предплечье –1,0; подошва – 0,14; ладони – 0,83; лоб – 6,0; мошонка – 42; вульва – 9,0). При тяжелых эксфолиативных заболеваниях (псориаз) всасываемость значительно снижается.

Основные варианты ГК-терапии при ревматических заболеваниях:

- *Локальная (внутрисуставная) терапия*
- *Системная терапия*
 - ✓ низкие дозы
 - ✓ высокие дозы
 - ✓ альтернирующая
 - ✓ пульс-терапия
 - ✓ «мини-пульс» терапия
 - ✓ сочетанная (с цитостатиками)

Основные показания к локальному применению ГК при ревматических заболеваниях

- Моно-, олигоартрит с умеренной или высокой местной активностью
- Преимущественное поражение 1-2 суставов при полиартрите
- При РА в начале базисной терапии при высокой местной активности 1-2 суставов
- Предотвращение деформаций в качестве компонента программы реабилитации

Пульс-терапия ГК при ревматических заболеваниях (Рисунок 13).

Пульс-терапия - быстрое (в течение 30-60 мин) внутривенное введение 500-1000 мг метил-преднизолона 1 раз в сутки в течение 3 дней.

- при в/в введении пик концентрации через 1 час, через 6 час снижение, через 4 суток в плазме лишь следы;
- активно накапливается в различных тканях (в большей степени в зоне воспаления);
- имеет минимальную минералокортикоидную активность.



Рисунок 13 - Виды глюкокортикоидной терапии

Критерии отбора пациентов РА для пульс-терапии:

- высокая степень активности процесса;
- низкая эффективность применения средних и высоких доз пероральных ГК;
- системность поражения.

Схемы пульс-терапии ГК.

- Классическая: ежедневно в течение 3 дней 1000 мг метилпреднизолона в/в капельно в течение 30-60 мин.
- 1-е сутки в/в 1 г метилпреднизолона, 2-е сутки в/в 1 г метилпреднизолона и 1 г циклофосфана (циклофосфан разводят в одном флаконе с метилпреднизолоном в изотоническом растворе NaCl или глюкозы), 3-и сутки в/в 1 г метилпреднизолона.
- 1 г метилпреднизолона в/в однократно.

Побочные реакции пульс-терапии:

Частые: умеренная тахикардия, гиперемия лица, изменение вкусовых ощущений, транзисторная артериальная гипертензия, транзисторная гипергликемия, артралгии, миалгии.

Редкие: не купирующаяся икота, анафилактические реакции, коллапс, неврологические расстройства (головные боли, судороги), боли в области сердца, аритмии на фоне электролитных нарушений.

При пульс-терапии метилпреднизолоном категорически запрещено применение фуросемида.

Для уменьшения угнетающей способности ГКС на гипоталамо-гадофизарно-надпочечниковую систему используют схемы прерывистого назначения (Рисунок 14).

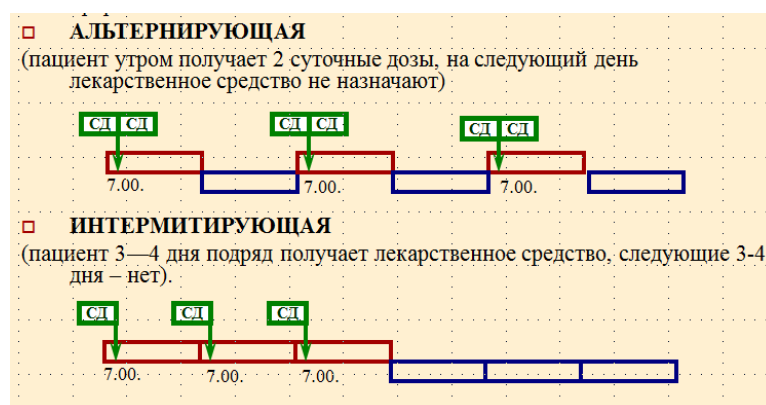


Рисунок 14 - Виды глюкокортикоидной терапии

Альтернирующий метод лечения глюкокортикостероидами: доза, назначаемая пациенту на двое суток, принимается в один прием через день.

Интермитирующий метод лечения глюкокортикостероидами: Суточную дозу назначают 3 дня подряд, 4-6 день — перерыв.

Взаимодействие глюкокортикостероидов с лекарственными средствами других групп:

- ГК ускоряют элиминацию многих ЛС, подвергающихся элиминации в печени;
- уменьшают $T_{1/2}$ барбитуратов, сердечных гликозидов, пенициллинов, левомецитина;
- фенobarбитал, дифенин, рифампицин ускоряют элиминацию ГК;
- «ГК+сердечные гликозиды» необходимо дополнительное введение калия;
- несовместимы с димедролом — повышается внутриглазное давление;
- несовместимы с миорелаксантами периферического типа.

Отмена глюкокортикостероидов должна производиться постепенно – уменьшение дозы не более чем 1/4 табл. преднизолона (1,25 мг) в 1-2 недели.

Специальные меры предосторожности:

- Пациенты требуют тщательного наблюдения (гипергликемия, глюкозурия, задержка натрия и жидкости, отеки, артериальная гипертензия, гипокалиемия, пептические язвы, остеопороз, скрытые инфекции);
- Использование низких доз, использование альтернирующей схемы.

Профилактика вторичной надпочечниковой недостаточности:

- Прием ЛС в ранние утренние часы;
- Использование альтернирующей терапии;
- Постепенное снижение дозы при отмене лекарственного средства.

Памятка пациенту при приеме глюкокортикостероидов:

- Нельзя прерывать прием ГК без разрешения врача. Всегда необходимо иметь при себе запас лекарственного средства.
- В случае заболевания, сопровождающегося лихорадкой, тошнотой, рвотой и др. лечение ГК необходимо прервать.
- Обязательно сообщать о приеме ГК любому специалисту – дантисту, медицинской сестре или другому лицу, оказывающему Вам медицинскую помощь.
- Отмена ГК должна проводиться постепенно.

Последствия и осложнения терапии ГКС:

- Экзогенный синдром Иценко-Кушинга.
- Торможение синтеза АКТГ вплоть до полной надпочечниковой недостаточности.
- Снижение резистентности к инфекциям.
- «Немые» язвы ЖКТ.
- Замедление регенерации.
- Склонность к тромбозам.
- Глаукома и субкапсулярная катаракта.
- Клиническая картина гиповитаминозов (D, A, E, Bc).
- Тератогенный эффект.
- Задержка роста у детей.
- Стероидный диабет).

Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Воспаление – защитная реакция тканей на повреждение, состоящая в индукции каскада локальных биохимических реакций и клеточных взаимодействий, направленных на нейтрализацию повреждающего агента и нормализацию гомеостаза (Рисунок 15).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) предназначены для подавления клинических проявлений воспаления и патогенетических механизмов его развития.

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью: Ацетилсалициловая кислота, Фенилбутазон, Индометацин, Сулиндак, Этодолак, Диклофенак-натрий, Диклофенак-калий, Пироксикам, Теноксикам, Лорноксикам, Мелоксикам, Ибупрофен, Напроксен, Напроксен-натрий, Флурбипрофен, Кетопрофен, Тиапрофеновая кислота, Фенпрофен, Целекоксиб.

НПВС со слабой противовоспалительной активностью: Мефенамовая кислота, Метамизол, Парацетамол (ацетаминофен), Кеторолак.

Комбинированные лекарственные средства: Саридон, Томапирин, Цитрамон П, Алка-Зельтцер, Пливалгин, Реопирин, Баралгин, Артротек.

Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет. Около 20% стационарных пациентов

получают НПВС. Большая "популярность" НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение пациентам с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка).

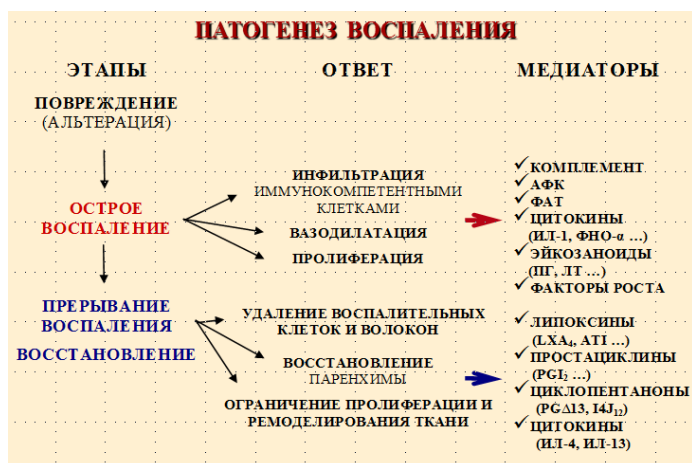


Рисунок 15 - Патогенез воспаления

НПВС классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры (Таблица 30). В первую группу включены ЛС с выраженным противовоспалительным действием. НПВС второй группы, оказывающие слабый противовоспалительный эффект, часто обозначаются терминами "ненаркотические анальгетики" или "анальгетики-антипиретики".

Таблица 30 - Классификация НПВС по активности и химической структуре

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью	
Кислоты	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота, Дифлунизал
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин, Сулиндак, Этидолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Оксиамы	Пироксикам, Теноксикам, Лорноксикам, Мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен, Напроксен, Флурбипрофен, Кетопрофен, Тиапрофеновая кислота
Некислотные производные	
Алканоны	Набуметон
Производные сульфонида	Нимесулид, Целекоксиб, Рофекоксиб
НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
Пиразолон	Метамизол, Аминофеназон, Пропифеназон
Производные парааминофенола	Фенацетин, Парацетамол
Производные гетероарилаксоусной кислоты	Кеторолак, Толметин
Разные	Бензидамин, Нимесулид
ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы)	Целекоксиб, Рофекоксиб, Валдекоксиб, Парекоксиб натрия

С практической точки зрения важным является то, что ЛС, относящиеся к одной и той же группе и даже близкие по химической структуре, несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру побочных реакций. Так, среди НПВС первой группы наиболее мощной противовоспалительной активностью обладают индометацин и диклофенак, а наименьшей – ибупрофен. Клиническая эффективность ЛС может зависеть от вида и особенностей течения заболевания у конкретного пациента, а также от его индивидуальной реакции.

Классификация НПВС по длительности действия.

Короткого действия ($T_{1/2} = 2-8$ часов): ибупрофен; кетопрофен; индометацин; фенпрофен; вольтарен; фенаматы. толметин;

Средней продолжительности действия ($T_{1/2} = 10-20$ часов): напроксен; сулиндак; дифлюнизал.

Длительного действия ($T_{1/2} = 24$ и более часов): оксикамы; фенилбутазон.

Фармакодинамика.

Механизм действия. Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы) (Рисунок 16).

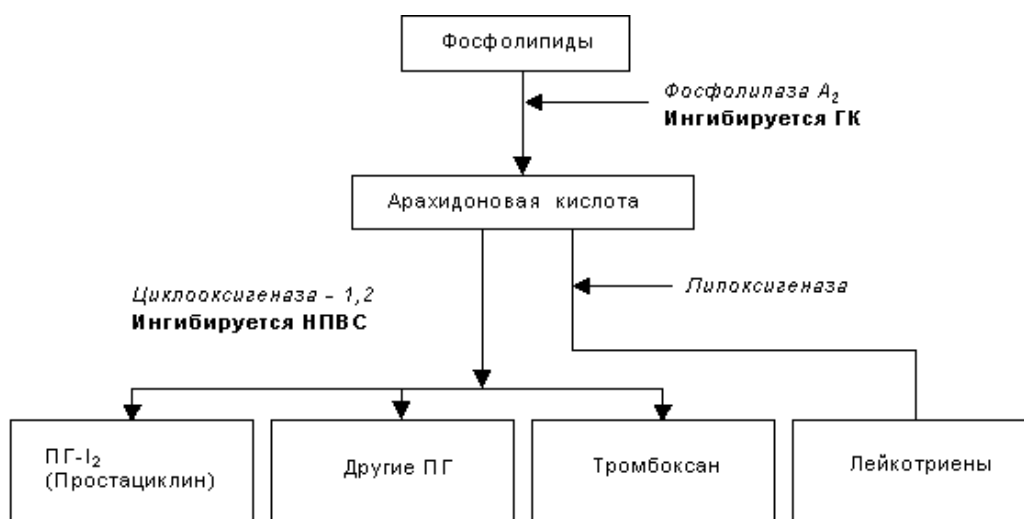


Рисунок 16 - Метаболизм арахидоновой кислоты

ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

- являются медиаторами воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E₂ и ПГ-I₂);
- сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;
- повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ-E₂).

Виды биологической активности простагландинов:

- являются медиаторами воспалительной реакции: они накапливаются в очаге воспаления и вызывают локальное расширение сосудов, отёк, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E₂ и ПГ-I₂);
- сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог чувствительности;

- повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и др.), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-E2);

- играют важную физиологическую роль в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (увеличение секреции слизи и щёлочи; сохранение целостности эндотелиальных клеток внутри микрососудов слизистой оболочки, способствующее поддержанию кровотока в слизистой; сохранение целостности гранулоцитов и, таким образом, сохранение структурной целостности слизистой оболочки);

- влияют на функцию почек: вызывают вазодилатацию, поддерживают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, повышают высвобождение ренина, выделение натрия и воды, участвуют в гомеостазе калия.

Существуют, как минимум, два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС. Первый изофермент – ЦОГ-1 (COX-1 – англ.) – контролирует выработку простагландинов, регулирующий целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а второй изофермент – ЦОГ-2 – участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Причем, ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и другие). В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1.

Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективно лекарственное средство в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен. Например, для мелоксикама она составляет 0,33, диклофенака – 2,2, теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107 (Рисунок 17, 18, Таблица 31).

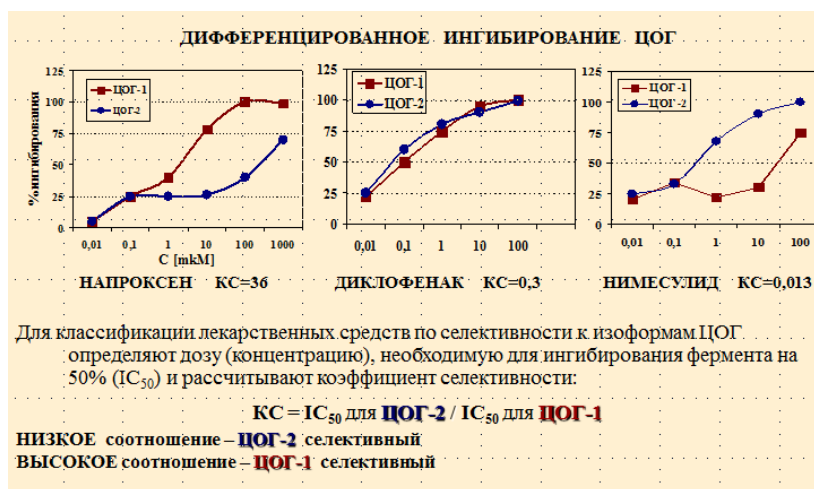


Рисунок 17 - Дифференцированное ингибирование ЦОГ

Узловые звенья в действии НПВС.

- Предупреждение повреждения клеточных структур, уменьшение проницаемости капилляров, наиболее отчетливо ограничивающее экссудативные проявления воспалительного процесса (торможение перекисного окисления липидов, стабилизация лизосомальных мембран, препятствующая выходу в цитоплазму и во внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз, способных разрушать протеогликаны, коллаген, хрящевую ткань).



Рисунок 18 – механизм действия НПВС

Таблица 31 - Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин, Индометацин, Кетопрофен, Пироксикам, Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак, Ибупрофен, Напроксен
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак, Мелоксикам, Нимесулид, Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб, Рофекоксиб, Эторикоксиб

- Снижение интенсивности биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза, что приводит к торможению выработки макроэргов, необходимых для биосинтеза веществ, транспорта жидкости и ионов металлов через клеточную мембрану, и для многих других процессов, играющих важную роль в патогенезе воспаления (снижение энергообеспечения воспалительной реакции). Кроме того, влияние на тканевое дыхание и гликолиз изменяет пластический обмен, т.к. промежуточные продукты окисления и гликолитических превращений субстратов служат строительным материалом для различных синтетических реакций (например, биосинтез кининов, мукополисахаридов, иммуноглобулинов).

- Торможение синтеза или инактивация медиаторов воспаления, (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие, неспецифические эндогенные, повреждающие факторы).

- Модификация субстрата воспаления, т.е. некоторое изменение молекулярной конфигурации тканевых компонентов, препятствующее вступлению их в реакцию с повреждающими факторами.

- Цитостатическое действие, приводящее к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению поствоспалительной фазы склеротического процесса.

- Торможение продукции ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом.

- Нарушение проведения болевых импульсов в спинном мозге (метамизол).

- Тормозящее влияние на гемокоагуляцию (прежде всего на угнетение агрегации тромбоцитов), оказывается дополнительным, вторичным фактором противовоспалительного эффекта: уменьшение интенсивности свертывания в капиллярах воспаленных областей препятствует нарушению микроциркуляции.

Антикальциевый механизм.

НПВС не только угнетают циклооксигеназный метаболизм, но и активно влияют на синтез ПГ, связанный с мобилизацией Са в гладких мышцах. Бутадион ингибирует превращения циклических эндоперекисей в простагландины E2 и F2a. Фенаматы кроме этого могут блокировать рецепцию этих веществ в тканях.

Брадикининовый компонент в действии НПВС.

В терапевтических дозах индометацин, диклофенак, напроксен, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота (АСК) на 70-80% снижают образование брадикинина. НПВС блокируют взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, что приводит к восстановлению нарушенной микроциркуляции, уменьшению перерастяжения капилляров, снижению выхода жидкой части плазмы, ее белков, провоспалительных факторов и форменных элементов, что опосредованно влияет на развитие других фаз воспалительного процесса.

Антигистаминовый и антисеротониновый компоненты.

НПВС ингибируют освобождения гистамина и серотонина, эти биогенные амины, которые играют существенную роль в воспалительном процессе. Внутримолекулярное расстояние между реакционными центрами в молекуле антифлогистиков (соединений типа бутадиона) приближается к таковым в молекуле медиаторов воспаления (гистамина, серотонина). Это дает основание предположить возможность конкурентного взаимодействия упомянутых НПВС с рецепторами или ферментными системами, участвующими в процессах синтеза, высвобождения и превращения указанных веществ.

Мембраностабилизирующее действие.

НПВС обладают мембраностабилизирующим действием. Связываясь с G-белком в клеточной мембране, антифлогистики влияют на передачу через нее мембранных сигналов, подавляют транспорт анионов, влияют на биологические процессы, зависящие от общей подвижности мембранных липидов. Свое мембраностабилизирующее действие они реализуют путем повышения вязкости мембран. Проникая через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки, НПВС воздействуют также на функциональное состояние мембран клеточных структур, в частности лизосом и препятствуют провоспалительному эффекту гидролаз.

Другие механизмы действия НПВС.

Противовоспалительное действие может быть связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования АТФ (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), торможением продукции ревматоидного фактора у пациентов ревматоидным артритом.

Анальгезирующий эффект в определенной степени связан с нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге (метамизол).

Основные эффекты.

Противовоспалительный эффект.

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные средства – индометацин, диклофенак, фенилбутазон – действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу A₂, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов, также являющихся важнейшими медиаторами воспаления

Анальгезирующий эффект.

В большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия ЛС группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время, в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола при коликах и послеоперационных болях. Эффективность НПВС при почечной колике, возникающей у больных мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГ-E₂ в почках, снижением почечного кровотока и образования мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект.

Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах имеет значение еще и то, что они не обладают спазмогенным действием. НПВС не действуют на болевые рецепторы, но блокируя экссудацию, стабилизируя мембраны лизосом, они опосредованно снижают число чувствительных к химическим раздражителям рецепторов. Анальгетический эффект НПВС в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной и зубной боли. При сильных висцеральных болях, связанных с травмой большинство НПВС не эффективны. Существует гипотеза относительно стимулирующего влияния НПВС на продукцию эндогенных пептидов, обладающих анальгетическим действием (типа эндорфинов)

Сравнительная анальгетическая активность НПВС.

Кеторолак 30 мг > (кетопрофен 25 мг = ибупрофен 400 мг; флурбипрофен 50 мг) > (АСК 650 мг = парацетамол 650 мг = фенпрофен 200 мг = напроксен 250 мг = этодоллак 200 мг = диклофенак 50 мг = мефенамовая кислота 500 мг) > набуметон 1000 мг.

Наиболее мощный анальгезирующий эффект проявляет кеторолак. Установлено, что **30 мг кеторолака**, введенного внутримышечно, эквивалентны **12 мг морфина**.

Жаропонижающий эффект.

НПВС действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и другие). Пусковым звеном гипертермической реакции являются экзогенные пирогены (бактерии, вирусы, токсины, аллергены, медикаменты), которые, попадая в организм, влияют на тепловой центр гипоталамуса через посредство медиаторов лихорадки. Первым и наиболее важным является эндогенный пироген-низкомолекулярный белок, вырабатываемый лейкоцитами (моноцитами, макрофагами) после активации их лимфокинами. Эндогенный пироген является специфическим для лихорадки и действует на термочувствительные нейроны преоптической области гипоталамуса, где с участием серотонина индуцируется синтез ПГ-E₁, E₂.

Второй большой группой медиаторов лихорадки являются неспецифические, но весьма активные нейромедиаторы, выделяемые в мозге. К ним относятся ацетилхолин,

серотонин, гистамин, ПГ-Е и другие нейромедиаторы. Нейромедиаторами активируются клетки заднего гипоталамуса, что приводит с одной стороны к интенсификации теплопродукции, а с другой - периферической вазоконстрикции и уменьшению теплоотдачи, что в целом ведет к лихорадке.

Сущность жаропонижающего действия НПВС сводится к торможению передачи возбуждения в ядрах гипоталамуса. Тормозящее действие НПВС на теплорегуляцию выражается также в снижении выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина, ацетилхолина. Антипиретическое действие НПВС частично можно объяснить их ингибирующим влиянием на синтез в фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах эндогенных пирогенов.

Антиагрегационный эффект.

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает АСК, которая необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

По механизму взаимодействия с ЦОГ выделяют 3 группы НПВС:

- Лекарственные средства, вызывающие медленное и обратимое конкурентное торможение фермента: индометацин, вольтарен.

- Лекарственные средства, вызывающие медленное и необратимое ингибирование фермента: салицилаты. Синтез тромбоксана А₂ восстанавливается только за счёт появления новых популяций тромбоцитов из костного мозга (продолжительность жизни тромбоцита 7 дней), в то время как исходный уровень простаглицлина восстанавливается по мере синтеза новых порций ЦОГ имеющимися эндотелиоцитами. В результате АСК вызывает сдвиг равновесия между тромбоксаном А₂ и простаглицлином в пользу последнего, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов.

- Лекарственные средства, вызывающие быстрое обратимое и конкурентное торможение фермента: бруфен, напроксен, бутадйон.

Иммуносупрессивный эффект.

Выражен умеренно, проявляется при длительном применении и имеет "вторичный" характер: снижая проницаемость капилляров, НПВС затрудняют контактирование компетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом. Индометацин, бутадйон, напроксен, ибупрофен вызывают первичное иммунодепрессивное действие.

Вторичное иммунодепрессивное действие определяется также:

- уменьшением капиллярной проницаемости, что затрудняет контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, антител с субстратом;

- стабилизацией лизосомальных мембран в макрофагах, что ограничивает расщепление плохо растворимых антигенов, необходимое для развития следующих этапов иммунной реакции.

Десенсибилизирующее действие.

- Уменьшают содержание ПГ-Е₂ и лейкоцитов в очаге воспаления, что угнетает хемотаксис моноцитов;

- Угнетают образования гидрогептанотреновой кислоты, что уменьшает хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления;

- Тормозят бласттрансформации лимфоцитов, для которой необходимы ПГ.

Противовоспалительный эффект.

Среди наиболее мощной противовоспалительной активностью обладают: индометацин, диклофенак, а наименьшей ибупрофен.

Фармакокинетика.

Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие

лекарственные средства, а у новорожденных – билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. Наиболее опасны в этом отношении салицилаты и фенилбутазон. Большинство НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов. Метаболизируются НПВС в печени, выделяются через почки.

Показания к применению.

1. Ревматические заболевания:

- Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.

- При ревматоидном артрите НПВС оказывают только симптоматический эффект, не влияя на течение заболевания. Они не способны приостановить прогрессирование процесса, вызвать ремиссию и предупредить развитие деформации суставов. В то же время, облегчение, которое НПВС приносят пациентам ревматоидным артритом, настолько существенно, что ни один из них не может обойтись без этих ЛС. При больших коллагенозах (системная красная волчанка, системный склероз и другие) НПВС часто малоэффективны.

2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата:

Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели).

3. Неврологические заболевания. Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.

4. Почечная, печеночная колика.

5. Болевой синдром различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.

6. Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,5°C).

7. Профилактика артериальных тромбозов.

8. Дисменорея.

НПВС применяют при первичной дисменорее для купирования болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ-F2a. Помимо анальгезирующего действия НПВС уменьшают объем кровопотери. Хороший клинический эффект отмечен при применении напроксена, и особенно его натриевой соли, диклофенака, ибупрофена, кетопрофена. НПВС назначают при первом появлении болей 3-дневным курсом или накануне месячных. Побочные реакции, учитывая кратковременный прием, отмечаются редко.

Противопоказания.

НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопениях, индивидуальной непереносимости, беременности. При необходимости, наиболее безопасными (но не перед родами!) являются небольшие дозы аспирина. Индометацин и фенилбутазон не следует назначать амбулаторно лицам, профессии которых требуют повышенного внимания.

Предупреждения:

- НПВС должны с осторожностью назначаться пациентам бронхиальной астмой, а также лицам, у которых ранее выявлялись побочные реакции при приеме любых других НПВС.

- Для пациентов с гипертензией или сердечной недостаточностью следует выбирать те НПВС, которые в наименьшей степени влияют на почечный кровоток.

- У лиц пожилого возраста необходимо стремиться к назначению минимальных эффективных доз и коротких курсов НПВС.

Побочные реакции:

Желудочно-кишечный тракт.

У 30-40% пациентов, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации. В настоящее время выделен специфический синдром – НПВС-гастродуоденопатия. Он лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВС на слизистую и в основном обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия ЛС. Гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВС.

Поражение слизистой оболочки желудка протекает в 3 стадии: 1) торможение синтеза простагландинов в слизистой оболочке; 2) уменьшение опосредованной простагландинами выработки защитной слизи и бикарбонатов; 3) появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией.

Повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе. Клинические симптомы при НПВС-гастродуоденопатии почти у 60% пациентов, особенно пожилых, отсутствуют, поэтому диагноз во многих случаях устанавливают при фиброгастродуоденоскопии. Отсутствие клинической симптоматики при НПВС-гастродуоденопатии связывают с анальгезирующим действием ЛС. Поэтому пациенты, в особенности пожилого возраста, у которых при длительном приеме НПВС не отмечается побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и требуют особо тщательного контроля, включающего эндоскопическое исследование.

Факторы риска гастротоксичности: женщины, возраст старше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВС. Наибольшую гастротоксичность имеют АСК, индометацин и пироксикам.

Методы улучшения переносимости НПВС.

I. Одновременное назначение лекарственных средств, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (Таблица 32).

По данным контролируемых клинических исследований, высокой эффективностью обладает синтетический аналог ПГ-Е₂ – мизопростол, прием которого позволяет предупредить развитие язв, как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке (в настоящее время относится в ЛС второго ряда).

H₂-блокаторы способны предотвратить образование дуоденальных язв, но, как правило, неэффективны в отношении язв желудка. Однако есть данные, что высокие дозы фамотидина (40 мг два раза в день) снижают частоту развития и желудочных и дуоденальных язв.

Таблица 32 - Защитный эффект различных лекарственных средств в отношении НПВС-индуцированных язв желудочно-кишечного тракта

Лекарственное средство	Локализация язвы	
	<i>Желудок</i>	<i>Двенадцатиперстная кишка</i>
H ₂ -блокаторы	0*	+
Пантопразол	+	+
Сукральфат	0	–
Мизопростол	+	+

Примечания: + - профилактический эффект; 0 - отсутствие профилактического эффекта; – эффект не уточнен; * - по последним данным, фамотидин эффективен в высокой дозе.

II. Изменение тактики применения НПВС, которое предполагает (а) снижение дозы; (б) переход на парентеральное, ректальное или местное введение; (в) прием кишечнорастворимых лекарственных форм; (г) использование пролекарств (например,

сулиндака). Однако, в силу того, что НПВС-гастроуденопатия является не столько местной, сколько системной реакцией, эти подходы не решают проблему.

III. Применение селективных НПВС. Существует два изофермента циклооксигеназы, которые блокируются НПВС: ЦОГ-2, ответственный за продукцию простагландинов при воспалении, и ЦОГ-1, который контролирует выработку простагландинов, поддерживающих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, почечный кровоток и функцию тромбоцитов. Следовательно, селективные ингибиторы ЦОГ-2 должны вызывать меньше побочных реакций. Первыми такими ЛС являются мелоксикам и набуметон. Контролируемые исследования, проведенные у пациентов ревматоидным артритом и остеоартрозом, показали, что они переносятся лучше, чем диклофенак, пироксикам, ибупрофен и напроксен, не уступая им по эффективности.

Почки.

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС. Выявлены два основных механизма отрицательного влияния НПВС на почки.

I. Путем блокады синтеза ПГ-E₂ и простаглицина в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления. Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и кеторолак.

II. НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит (так называемая "анальгетическая нефропатия"). Наиболее опасным в этом отношении является фенацетин, метамезол. Возможно серьезное поражение почек вплоть до развития тяжелой почечной недостаточности. Описано развитие острой почечной недостаточности при использовании НПВС как следствие острого аллергического интерстициального нефрита.

Факторы риска нефротоксичности: возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВС, сопутствующий прием диуретиков, ХСН, гипонатриемия.

Гематотоксичность.

Развитие гипохромной микроцитарной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении: производные пиразолона, индометацина и АСК. Отмена ЛС приводит к нормализации гемограммы в течение 1-2 недель. Осложнения, связанные с угнетением кроветворения в костном мозге (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения). Высокая степень риска развития этих осложнений связана с приемом анальгина, единичные случаи описаны при приеме фенилбутазона и индометацина. Самые грозные осложнения – апластическая анемия и агранулоцитоз. Лидер – метамизол.

Коагулопатия.

НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта.

Гепатотоксичность (Таблица 33).

Могут отмечаться изменения активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит. Лидер по возникновению острой печеночной недостаточности – нимесулид!

Нимесулид начал реализовываться в Италии с 1985 года. Многие фармацевтические компании приобрели лицензию на право реализации нимесулида. Лекарственное средство зарегистрировано в 50 странах, 10 из которых входят в ЕС. Несмотря на то, что ЛС не зарегистрирован в США (где он был первоначально синтезирован), Канаде, Австралии, Японии, Великобритании и большинстве стран Европы, он занимает 5 место

на рынке НПВС в мире и является одним из наиболее часто назначаемых селективных ингибиторов ЦОГ-2 типа. Клинические испытания ЛС проводились с участием приблизительно 91000 пациентов. Это широко известное лекарственное средство. Первые сообщения о негативном влиянии нимесулида на печень появились в 1997 - 1999 годах. Известны случаи гепатотоксических осложнениях фармакотерапии нимесулидом полученные исследованиями в Италии (1997), Испании (1998), Дании (1999), Германии (1999), Израиле (2000), Литве (2002), Финляндии (2002), Франции (2002) и др. странах. В 1999 году в Израиле отмечено два случая смертельных исходов по причине нарушения функции печени. Организации по контролю качества лекарственных средств в Израиле запретили на 6 месяцев реализацию нимесулида (до подготовки документации по предупреждению относительно приема данного лекарственного средства). В том же году, после смертельного исхода у ребенка и двух других случаев серьезного расстройства функции печени у детей в связи с приемом нимесулида, организации по контролю качества лекарственных средств Португалии запретили применение лекарственных средств на основе нимесулида в педиатрической практике.

Таблица 33 - Сравнительная характеристика гепатотоксичных и других побочных реакций ряда НПВС

НПВС	Зарегистрированные ПР		Соотношение к ибупрофену (95%)
	Гепатиты	Другие	
Нимесулид	42	555	6,4 (4,6 – 9,0)
Сулиндак	473	9961	4,0 (3,5 -4,7)
Диклофенак	1152	31394	3,1 (2,7 – 3,6)
Ибупрофен	295	25111	1,0

По данным ВОЗ и FDA, доказана связь терапии нимесулидом с возникновением острой печеночной недостаточности. Запрет на применение этого лекарственного средства принят в Японии, Индии, Шри-Ланке, Израиле, Финляндии, Испании и недопущение лекарственного средства к регистрации в США, Канаде, Великобритании, Австралии и Новой Зеландии! Частота индуцированных нимесулидом серьезных побочных эффектов (гепатотоксичность) в среднем в 100 раз выше чем у других НПВС (в Финляндии).

Бронхоспазм.

Как правило, развивается у пациентов бронхиальной астмой и, чаще, при приеме АСК. Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-Е₂, который является эндогенным бронходилататором.

Аллергические реакции.

Частота реакций гиперчувствительности при терапии НПВС убывает в следующей последовательности: диклофенак > напроксен > пироксикам > ибупрофен > индометацин > кетопрофен.

Тератогенность.

АСК (особенно в первом триместре беременности) приводит к развитию расщепления верхнего неба у плода (8-14 случаев на 100 наблюдений). Прием НПВС в последние недели беременности (особенно индометацина) провоцирует торможение родовой деятельности. Индометацин может привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию лёгочных сосудов и гипертензию в малом круге кровообращения.

Мутагенность, канцерогенность.

Описаны случаи развития острого лейкоза у 0,8% пациентов, принимавших в течение 6-12 месяцев бутадиион в суточной дозе более 0,45 г. Частые и серьезные осложнения привели к запрету на применение в ряде стран флуфенамовой кислоты, индопро-

фена, беноксапрофена, зомакса, оксифенбутазона, изоксикама. Исключён из медицинского применения амидопирин ввиду возможной канцерогенности. Выявлены также канцерогенные свойства (развитие рака мочевого пузыря) у фенацетина. Во многих странах фенацетин запрещён к применению.

Нарушение катаболизма хрящевой ткани.

Не исключено, что интерлейкины (IL-1) играют наиболее значительную роль в стимулировании процессов дегенерации суставного хряща при остеоартрозе или опосредованно (в качестве одного из медиаторов воспаления), или непосредственно, через механизмы синтеза матрикса суставного хряща. При этом, подавление синтеза интерлейкинов может быть спровоцировано приёмом некоторых НПВС (в особенности индометацина).

Нейросенсорная сфера.

Чаше отмечаются при использовании НПВС, хорошо проникающих через ГЭБ (в 1-6%, а при использовании индометацина - до 10% случаев). В основном они проявляются головокружением, головными болями, чувством утомления и расстройствами сна. Для индометацина характерно развитие ретинопатии и кератопатии (отложение лекарственного средства в сетчатке и роговице). Длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва. Нарушения психики могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания (до 1,5-4% случаев на фоне приема индометацина), что связано с высокой степенью проникновения лекарственного средства в ЦНС. Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приёме АСК, индометацина, ибупрофена и лекарственных средств группы пиразолона.

Пролонгация беременности и замедление родов

Данный эффект связан с тем, что простагландины (ПГ-E2 и ПГ-F2a) стимулируют миометрий.

Кардио/цереброваскулярные побочные реакции (Таблица 34).

Исследование компании Merck&Co APPROVe – Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX 3-летнее проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование по предупреждению рецидивирования колоректальных полипов – начато в 2000 году, включено 2600 пациентов. Цель – оценка эффективности Вioxxa (рофекоксиба) в дозе 25 мг. Результат – достоверное увеличение частоты кардиоваскулярных событий (начиная с 18 месяца терапии) при приеме рофекоксиба по сравнению с плацебо 45 подтвержденных событий в группе Р (1,48%) vs 25 в группе плацебо (0,75%). Признаки повышенного тромботического риска были обнаружены у следующих коксибов: Vioxx, Arcoxia, Bextra, Dynastat, Prexige. Pfizer придерживается той позиции, что речь идет о гипертонических отеках, связанных с лечением. Этот вопрос остается открытым, однако ЕМЕА подчеркивает, что КВ риск присущ всем коксибам: Pfizer's Celebrex (celecoxib), Dynastat (parecoxib) и Bextra (valdecoxib) и Merck Vioxx (rofecoxib) и Arcoxia (etoricoxib). FDA заявила, что потребует дополнительных данных по КВ безопасности для всех коксибов.

Меры контроля при длительном применении.

Желудочно-кишечный тракт.

Каждые 1-3 месяца следует проводить анализ кала на скрытую кровь (Таблица 35). По-возможности, периодически проводить фиброгастроуденоскопию.

Почки.

Необходимо следить за появлением отеков, измерять артериальное давление, особенно у пациентов гипертензией. Один раз в 3 недели проводится клинический анализ мочи. Каждые 1-3 месяца необходимо определять уровень креатинина сыворотки и рассчитывать его клиренс.

Печень.

При длительном назначении НПВС необходимо своевременно выявлять клинические признаки поражения печени. Каждые 1-3 месяца следует контролировать функцию печени, определять активность трансаминаз.

Кровотворение.

Наряду с клиническим наблюдением следует один раз в 2-3 недели проводить клинический анализ крови.

Таблица 34 - Кардио/цереброваскулярные побочные реакции селективных ингибиторов ЦОГ-2 в Швеции (до ноября 2002 г.)

Лекарственное средство	Мелоксикам	Целекоксиб	Рофекоксиб
Общее количество отмеченных побочных реакций	56	146	215
Осложнения со стороны ЖКТ, включая кровотечения и т.д.	13	30	52
Неврологические реакции	5	14	24
Реакции со стороны кровообращения	3	6	21
Реакции со смертельным исходом	0	3	3

Таблица 35 - Лабораторный контроль при длительном назначении НПВС

Вид исследования	Каждые 2-3 недели	Каждые 1-3 месяца
Клинический анализ крови	+	
Клинический анализ мочи	+	
Анализ кала на скрытую кровь		+
Клиренс креатинина		+
Функциональные пробы печени		+

Правила назначения и дозирования.

Индивидуализация выбора лекарственного средства.

Для каждого пациента следует подбирать наиболее эффективное ЛС с наилучшей переносимостью. Причем, это может быть любое НПВС, но в качестве противовоспалительного необходимо назначать ЛС из I группы. Чувствительность пациентов к НПВС даже одной химической группы может варьировать в широких пределах, поэтому неэффективность одного из ЛС еще не говорит о неэффективности группы в целом. При замене одного ЛС другим, необходимо учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Последний отмечается в первые часы, в то время как противовоспалительный – через 10-14 дней регулярного приема, а при назначении напроксена или оксикамов еще позднее – на 2-4 неделе.

Дозировка.

Любое новое для данного пациента ЛС необходимо назначать сначала в наименьшей дозе. При хорошей переносимости через 2-3 дня суточную дозу повышают. В последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз ЛС, характеризующихся наиболее хорошей переносимостью (напроксен, ибупрофен).

Время приема.

При длительном курсовом назначении (например, в ревматологии) НПВС принимают после еды. Но для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 минут до или через 2 часа после еды, запивая 1/2-1 стаканом воды. После приема в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита.

Момент приема НПВС может определяться также временем максимальной выраженности симптомов заболевания (боль, скованность в суставах), то есть с учетом

хронофармакологии лекарственных средств. При этом можно отходить от общепринятых схем (2-3 раза в день) и назначать НПВС в любое время суток, что нередко позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей суточной дозе.

При выраженной утренней скованности целесообразен как можно более ранний (сразу после пробуждения) прием быстро всасывающихся НПВС или назначение длительно действующих ЛС на ночь. Наибольшей быстротой всасывания в желудочно-кишечном тракте и, следовательно, более быстрым наступлением эффекта обладают напроксен-натрий, диклофенак-калий, водорастворимый ("шипучий") аспирин, кетопрофен.

Монотерапия.

Одновременное применение двух или более НПВС не целесообразно по следующим причинам:

- эффективность таких комбинаций объективно не доказана;
- в ряде подобных случаев отмечается снижение концентрации препаратов в крови (например, аспирин снижает концентрацию индометацина, диклофенака, ибупрофена, напроксена, пироксикама), что ведет к ослаблению эффекта;
- возрастает опасность развития нежелательных реакций. Исключением является возможность применения парацетамола в сочетании с каким-либо другим НПВС для усиления анальгезирующего эффекта.

У некоторых пациентов два НПВС могут назначаться в разное время суток, например, быстровсасывающийся – утром и днем, а длительнодействующий – вечером.

Лекарственные взаимодействия (Таблица 36).

НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств. В то же время, они ослабляют эффект антигипертензивных средств, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина. Следует, по-возможности, избегать одновременного назначения НПВС и диуретиков, ввиду, с одной стороны, ослабления диуретического эффекта и, с другой, риска развития почечной недостаточности. Наиболее опасной является комбинация индометацина с триамтереном. Алюминийсодержащие антациды (альмагель, маалокс и другие) и холестирамин ослабляют всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте. Натрия бикарбонат усиливает всасывание НПВС в желудочно-кишечном тракте. Противовоспалительное действие НПВС усиливают глюкокортикоиды и "медленно действующие" (базисные) противовоспалительные средства (препараты золота, аминохинолины). Анальгезирующий эффект НПВС усиливают наркотические анальгетики и седативные средства.

Безрецептурное применение НПВС.

Показания: для оказания анальгезирующего и жаропонижающего действия при простудных заболеваниях, головной и зубной боли, мышечных и суставных болях, болях в спине, дисменорее.

Необходимо предупреждать пациентов о том, что НПВС оказывают только симптоматическое действие и не обладают ни антибактериальной, ни противовирусной активностью. Поэтому при сохранении лихорадки, боли, ухудшения общего состояния они должны обращаться к врачу.

Методы улучшения переносимости НПВС.

- Использование селективных ЦОГ-2 ингибиторов (мелоксикам, целебрекс).
- Использование синтетических аналогов простагландинов риопростил и мизопростол, которые не только тормозят секрецию соляной кислоты, но и стимулируют образование слизи и бикарбоната, оказывая тем самым двойное протективное действие. Создано комбинированное лекарственное средство артротек, в состав которого входит диклофенак (50 мг) и мизопростол (200 мкг).
- Для предотвращения аутолиза клеток СОЖ, индуцируемого НПВС, предлагается совместное использование протонсвязывающие лекарственные средства (натрия гидрокарбонат, холинолитики).

Таблица 36 - Влияние НПВС на эффект других лекарственных средств

Лекарственное средство	НПВС	Действие	Рекомендации
Фармакокинетическое взаимодействие			
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать этих НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или проводить строгий контроль
Пероральные гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать НПВС, если возможно, или строго контролировать уровень глюкозы в крови
	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	
Дигоксин	Все	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействие менее вероятно	Избегать НПВС, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови
Антибиотики – аминогликозиды	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Метотрексат (высокие "неревматологические" дозы)	Все	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности (взаимодействие с "ревматологической" дозой метотрексата не отмечается)	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо использование НПВС в промежутках химиотерапии
Лекарственные средства лития	Все (в меньшей степени – аспирин, сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать аспирин или сулиндак, если необходимо назначение НПВС. Строгий контроль концентрации лития в крови

Лекарственное средство	НПВС	Действие	Рекомендации
Фенитоин	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать этих НПВС, если возможно, или строго контролировать концентрацию фенитоина в крови
Фармакодинамическое взаимодействие			
Антигипертензивные средства: Бета-блокаторы Диуретики Ингибиторы АПФ*	В наибольшей степени – индометацин, фенилбутазон. В наименьшей – сулиндак	Ослабление гипотензивного действия за счёт торможения синтеза ПГ в почках (задержка натрия и воды) и сосудах (вазоконстрикция)	Использовать сулиндак и, по возможности, избегать других НПВС при гипертензии. Строгий контроль артериального давления. Может потребоваться усиление антигипертензивной терапии
Диуретики	В наибольшей степени – индометацин, фенилбутазон. В наименьшей – сулиндак	Ослабление диуретического и натрийуретического действия, ухудшение состояния при сердечной недостаточности	Избегать НПВС (кроме сулиндака) при сердечной недостаточности, строго контролировать состояние пациента
Непрямые антикоагулянты	Все	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой и торможения агрегации тромбоцитов	Избегать НПВС, если возможно
Комбинации повышенного риска			
Диуретики Все	Все (в меньшей степени – сулиндак)	Повышенный риск развития почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Триамтерен	Индометацин	Высокий риск развития острой почечной недостаточности	Комбинация противопоказана
Все калийсберегающие	Все	Высокий риск развития гиперкалиемии	Избегать таких комбинаций или строго контролировать уровень калия в плазме

- Мезокарб и антиоксидант - токоферол усиливают противовоспалительное действие АСК и уменьшают ее токсичность

- Минкрестин - представляет собой гранулированный микрокристаллический препарат АСК

- Минимальное ulcerогенное действие оказывает АСК с кишечнорастворимым покрытием

- Комплексы меди с АСК усиливают противовоспалительное действие и снижают ulcerогенное.

- Парацетамол, обладая антиоксидантными свойствами и стимулируя синтез ПГ в сочетании с другими НПВС уменьшает их ulcerогенное действие.
- Пролекарства - набуметон и сулиндак.

Рациональная тактика применения НПВС.

- Снижение дозы (использование минимальных эффективных доз)
- Переход на парентеральное, ректальное или местное введение
- Применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов (мелоксикам, набуметон, целебрекс (целекоксиб), виокс (рофекоксиб), бекстра (валдекоксиб))
- Использование антагонистов простагландиновых рецепторов (в стадии разработки)
- Нитрофенак (диклофенак обогащенный NO).

Характеристика отдельных НПВС.

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью.

НПВС, относящиеся к данной группе, обладают клинически значимым противовоспалительным действием, поэтому находят широкое применение прежде всего в качестве противовоспалительных средств, в том числе при ревматологических заболеваниях у взрослых и детей. Многие из ЛС используются также как анальгетики (Таблица 37) и антипиретики.

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин, Аспро, Колфарит).

Аспирин – это торговое название ацетилсалициловой кислоты, предложенное фирмой "Байер" (Германия). С течением времени оно стало настолько отождествляться с данным ЛС, что сейчас в большинстве стран мира используется как генерическое.

Фармакодинамика аспирина зависит от суточной дозы: малые дозы – 30-325 мг – вызывают торможение агрегации тромбоцитов; средние дозы – 1,5-2 г – оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие; большие дозы – 4-6 г – обладают противовоспалительным эффектом. В дозе более 4 г аспирин усиливает экскрецию мочевой кислоты (урикозурическое действие), при назначении в меньших дозах ее выведение задерживается.

Фармакокинетика.

Хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Всасывание аспирина усиливается при измельчении таблетки и приеме ее с теплой водой, а также при использовании "шипучих" таблеток, которые перед приемом растворяются в воде. Период полувыведения аспирина составляет всего 15 минут. Под действием эстераз слизистой желудка, печени и крови от аспирина отщепляется салицилат, который обладает основной фармакологической активностью. Максимальная концентрация салицилата в крови развивается через 2 часа после приема аспирина, период полувыведения его составляет 4-6 часов

Побочные реакции.

Гастротоксичность. Даже при использовании в низких дозах – 75-300 мг/сут (в качестве антиагреганта) – аспирин может вызывать повреждение слизистой желудка и вести к развитию эрозий и/или язв, которые довольно часто осложняются кровотечениями. Риск кровотечений является дозозависимым: при назначении в дозе 75 мг/сут он на 40% ниже, чем в дозе 300 мг, и на 30% ниже, чем в дозе 150 мг.

У некоторых пациентов, принимающих аспирин, возможно развитие адаптации к его гастротоксическому действию. В ее основе лежит местное усиление митотической активности, уменьшение нейтрофильной инфильтрации и улучшение кровотока.

Повышенная кровоточивость вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени.

Реакции гиперчувствительности: кожные сыпи, бронхоспазм. Выделяется особая нозологическая форма – синдром Фернан-Видаля ("аспириновая триада"): сочетание полипоза носа и/или придаточных пазух, бронхиальной астмы и полной непереносимости аспирина.

Синдром Рея – развивается при назначении аспирина детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа). Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов. Дает очень высокую летальность (до 80%). Поэтому не следует применять аспирин при острых респираторных вирусных инфекциях у детей первых 12 лет жизни.

Передозировка или отравление в легких случаях проявляется симптомами "салицилизма": шум в ушах (признак "насыщения" салицилатом), оглушенность, снижение слуха, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота.

При приеме 150-300 мг/кг отмечается интоксикация от слабой до умеренной степени, доза 300-500 мг/кг ведет к тяжелому отравлению, а доза более 500 мг/кг является потенциально летальной.

Показания.

Большинство НПВС *in vitro* обладает способностью тормозить агрегацию тромбоцитов, в клинике в качестве антиагреганта наиболее широко применяется аспирин, так как в контролируемых клинических исследованиях доказана его эффективность при стенокардии, инфаркте миокарда, транзиторных нарушениях мозгового кровообращения и некоторых других заболеваний. Аспирин назначают сразу же при подозрении на инфаркт миокарда или ишемический инсульт. В то же время, аспирин слабо влияет на тромбообразование в венах, поэтому его не следует использовать для профилактики послеоперационных тромбозов в хирургии, где ЛС выбора является гепарин.

Установлено, что при длительном систематическом (многолетнем) приеме в малых дозах (325 мг/сут) аспирин снижает частоту развития колоректального рака. В первую очередь профилактический прием аспирина показан лицам из групп риска по колоректальному раку: семейный анамнез (колоректальный рак, аденома, аденоматозный полипоз); воспалительные заболевания толстого кишечника; рак груди, яичников, эндометрия; рак или аденома толстого кишечника.

Дозировка.

Взрослые: неревматические заболевания – 0,5 г 3-4 раза в день; ревматические заболевания – начальная доза – 0,5 г 4 раза в день, затем ее увеличивают на 0,25-0,5 г в день каждую неделю; как антиагрегант – 100-325 мг/день в один прием.

Дети: неревматические заболевания – в возрасте до 1 года – 10 мг/кг 4 раза в день, старше года – 10-15 мг/кг 4 раза в день; ревматические заболевания – при массе тела до 25 кг – 80-100 мг/кг/день, при массе более 25 кг – 60-80 мг/кг/день.

Лизинмоноацетилсалицилат (Аспизол).

Производное аспирина для парентерального введения. Превосходит его по скорости и силе анальгезирующего эффекта. Побочные реакции такие же, как у аспирина.

Таблица 37 - Характеристика анальгезирующего действия аспирина и других НПВС.

Лекарственное средство	Разовая доза	Интервал	Максимальная суточная доза	Примечание
Аспирин	Внутрь 500- 1000 мг	4-6 часов	4000 мг	Продолжительность действия после однократного приема 4 часа
Парацетамол	Внутрь 500- 1000 мг	4-6 часов		По эффективности равен аспирину; 1000 мг обычно эффективнее, чем 650 мг; продолжительность действия 4 ч
Диклофенак-калий	Внутрь 50 мг	8 часов	150 мг	Сравним с аспирином, более длительное действие

Лекарственное средство	Разовая доза	Интервал	Максимальная суточная доза	Примечание
Этодолак	Внутрь 200-400 мг	6-8 часов	1200 мг	200 мг примерно равны 650 мг аспирина, 400 мг > 650 мг аспирина
Ибупрофен	Внутрь 200-400 мг	4-8 часов	2400 мг	200 мг = 650 мг аспирина или парацетамола; 400 мг = комбинации парацетамол/кодеин
Кетопрофен	Внутрь 25-75 мг	4-8 часов	300 мг	25 мг = 400 мг ибупрофена и > 650 мг аспирина; 50 мг > комбинации парацетамол/кодеин
Кеторолак	Внутри- мышечно 30-60 мг	6 часов	120 мг	Сравним с 12 мг морфина, более длительное действие, курс не более 5 дней
Напроксен	Внутрь 1-я доза 500 мг, далее по 250 мг	6-12 часов	1250 мг	250 мг примерно равны 650 мг аспирина, более медленное, но длительное действие; 500 мг > 650 мг аспирина, быстрота эффекта такая же, как у аспирина
Напроксен-натрий	Внутрь 1-я доза 550 мг, далее по 275 мг	6-12 часов	1375 мг	275 мг примерно равны 650 мг аспирина, более медленное, но длительное действие

Показания.

Купирование острого болевого синдрома (ревматические боли, радикулит, послеоперационные и посттравматические боли, колики); кроме того, используется при гипертермии, тромбофлебите.

Дозировка.

Взрослые: разовая доза – 2 г, максимально – до 10 г/сутки. Дети: 20-50 мг/кг в день в 2-3 введения.

Форма выпуска: флаконы по 1 г (соответствует 500 мг аспирина) с растворителем (5 мл воды для инъекций), таблетки по 500 мг.

Индометацин (Индоцид, Метиндол).

Индометацин является одним из наиболее мощных НПВС.

Фармакокинетика.

Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь обычных и через 2-4 часа после приема пролонгированных ("ретард") лекарственных форм. Период полувыведения составляет 4-5 часов.

Побочные реакции.

Главный недостаток индометацина – частое развитие нежелательных реакций (у 35-50% больных), причем их частота и выраженность зависят от суточной дозы. В 20% случаев из-за нежелательных реакций препарат отменяют.

Наиболее характерны нейротоксические реакции: головная боль (вызванная отеком мозга), головокружение, оглушенность, торможение рефлекторной деятельности; гастротоксичность (выше, чем у аспирина); нефротоксичность (не следует использовать при почечной и сердечной недостаточности); реакции гиперчувствительности (возможна перекрестная аллергия с аспирином).

Показания.

Индометацин особенно эффективен при анкилозирующем спондилите и остром приступе подагры. При ювенильном ревматоидном артрите является препаратом резерва. Недавно было показано, что у больных остеоартрозами он ускоряет деструкцию суставного хряща. Особой областью использования индометацина является неонатология (см. ниже).

Дозировка.

Взрослые: начальная доза – 25 мг 3 раза в день, максимально – 150 мг/день. Дозу увеличивают постепенно. Таблетки "ретард" и ректальные свечи назначают 1-2 раза в день. Иногда их применяют только на ночь, а утром и днем назначают другое НПВС. Наружно применяют мазь. Дети: 2-3 мг/кг/день в 3 приема.

Применение индометацина в неонатологии.

Индометацин используется у недоношенных новорожденных для фармакологического закрытия открытого артериального протока. Причем, в 75-80% препарат позволяет добиться полного закрытия артериального протока и избежать оперативного вмешательства. Эффект индометацина обусловлен ингибированием синтеза ПГ-Е1, который поддерживает артериальный проток в открытом состоянии. Лучшие результаты отмечаются у детей с III-IV степенью недоношенности.

Показания к назначению индометацина для закрытия артериального протока:

- Масса тела при рождении до 1750 г.
- Выраженные нарушения гемодинамики – одышка, тахикардия, кардиомегалия.
- Неэффективность традиционной терапии, проведенной в течение 48 часов (ограничение жидкости, диуретики, сердечные гликозиды).

Дозировка.

Внутрь 0,2-0,3 мг/кг 2-3 раза каждые 12-24 часа. При отсутствии эффекта дальнейшее применение индометацина противопоказано.

Сулиндак (Клинорил)

Фармакокинетика.

Является "пролекарством", в печени превращается в активный метаболит. Максимальная концентрация активного метаболита сулиндака в крови отмечается через 3-4 часа после приема внутрь. Период полувыведения сулиндака – 7-8 часов, а активного метаболита – 16-18 часов, что обеспечивает продолжительный эффект и возможность приема 1-2 раза в день.

Побочные реакции.

В отличие от индометацина менее гастро- и нейротоксичен, значительно слабее влияет на почечный кровоток и клубочковую фильтрацию (так как активный метаболит сулиндака не нарушает синтеза ПГ в почках), почти не взаимодействует с диуретиками и антигипертензивными препаратами. Может вызывать кристаллургию, поэтому не следует назначать больным мочекаменной болезнью. Гепатотоксичность выше, чем у индометацина.

Показания.

Применяется при ревматических и неревматических заболеваниях.

Дозировка.

Взрослые: внутрь 400 мг/день в 1-2 приема. Дети: 4,5-6 мг/кг/день в 2 приема.

Форма выпуска: таблетки по 200 мг.

Диклофенак-натрий (Вольтарен, Диклонат П, Наклофен, Ортофен)

Является наиболее широко используемым НПВС в мире.

Фармакокинетика.

Диклофенак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность составляет 50-60%, что обусловлено эффектом "первого прохождения". Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема внутрь и через 10-30 минут после введения внутримышечно. Период полувыведения – 1,5-2 часа.

Побочные реакции.

Диклофенак в целом хорошо переносится. Нежелательные реакции, как правило, развиваются реже, чем при использовании многих других НПВС. Но при длительном применении препарат может оказать отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт и, особенно, на печень, поэтому необходим клинический и лабораторный контроль.

Показания.

Диклофенак сочетает высокую, на уровне индометацина, противовоспалительную активность с хорошей переносимостью при длительном приеме, широко используется в ревматологии.

Обладает сильным и быстрым анальгезирующим действием. При выраженном болевом синдроме (почечная или печеночная колика, послеоперационные боли, боли при травме) вводится внутримышечно.

Дозировка.

Взрослые: по 25-50 мг 2-3 раза в день внутрь или ректально; таблетки "ретард" (по 100 мг) назначаются 1-2 раза в день. Внутримышечно по 75 мг 1-2 раза в день, при неэффективности первой дозы вторую можно ввести через 30 минут. Дети старше 1,5 лет: 2-4 мг/кг/день в 2 приема внутрь или ректально.

Диклофенак-калий (Вольтарен рапид).

По сравнению с диклофенак-натрием быстрее всасывается, причем, преимущественно, в желудке; оказывает более быстрый анальгезирующий эффект – через 20-30 минут после приема внутрь

Показания.

Такие же, как у диклофенак-натрия. Показан для быстрого купирования болей.

Дозировка.

Взрослые, внутрь 100-150 мг/день в 2-3 приема. При дисменорее суточная доза может быть увеличена до 200 мг. Дети: дозы не установлены.

Форма выпуска: таблетки по 25 и 50 мг.

Теноксикам (Тилкотил).

Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2,6 часа при приеме натощак и через 4-6 часов при приеме после еды. Период полувыведения составляет 60-75 часов. Полный клинический эффект развивается через 2 недели. Менее гастротоксичен, чем пироксикам.

Дозировка.

Взрослые: внутрь, ректально и внутримышечно – 20 мг/сутки в один прием (введение). Дети: дозы не установлены.

Лорноксикам (Ксефокам).

НПВС из группы оксикамов – хлортеноксикам. По ингибированию ЦОГ превосходит другие оксикамы, причем примерно в одинаковой степени блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, занимая промежуточное положение в классификации НПВС, построенной по принципу селективности. Обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Анальгезирующий эффект лорноксикама складывается из нарушения генерации болевых импульсов и ослабления восприятия боли (особенно при хронических болях). При в/в введении препарат способен повышать уровень эндогенных опиоидов, активируя тем самым физиологическую антиноцицептивную систему организма.

Фармакокинетика.

Хорошо всасывается в ЖКТ, пища несколько снижает биодоступность. Максимальные концентрации в плазме крови отмечаются через 1-2 ч. При в/м введении максимальный уровень в плазме отмечается через 15 мин. Хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрации достигают 50% плазменных, и длительно в ней сохраняется (до 10-12 ч). Метаболизируется в печени, выводится через кишечник (преимущественно) и почки. Период полувыведения – 3-5 ч.

Побочные реакции.

Лорноксикам менее гастротоксичен, чем оксикамы "первого поколения" (пироксикам, теноксикам). Отчасти это связано с коротким периодом полувыведения, благодаря которому создаются возможности для восстановления протекторного уровня ПГ в слизистой оболочке ЖКТ. В контролируемых исследованиях выявлено, что лорноксикам по переносимости превосходит индометацин и практически не уступает диклофенаку.

Показания.

– Болевой синдром (острые и хронических боли, включая онкологические). При в/в введении лорноксикам в дозе 8 мг не уступает по выраженности обезболивающего эффекта меперидину (близок отечественному промедолу). При пероральном приеме у пациентов с послеоперационными болями 8 мг лорноксикама примерно равноценны 10 мг кеторолака, 400 мг ибупрофена и 650 мг аспирина. При тяжелом болевом синдроме лорноксикам может применяться в сочетании с опиоидными анальгетиками, что позволяет снизить дозу последних.

– Ревматические заболевания (ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартроз).

Дозировка.

Взрослые: при болевом синдроме – внутрь – 8 мг х 2 раза в день; возможен прием ударной дозы 16 мг; в/м или в/в – 8-16 мг (1-2 дозы с интервалом 8-12 часов); в ревматологии – внутрь 4-8 мг х 2 раза в день. Дозы для детей до 18 лет не установлены.

Мелоксикам (Мовалис).

Является представителем нового поколения НПВС – селективных ингибиторов ЦОГ-2. Благодаря этому свойству мелоксикам избирательно тормозит образование простагландинов, участвующих в формировании воспаления. В то же время, он значительно слабее ингибирует ЦОГ-1, поэтому меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов.

По силе противовоспалительной активности мелоксикам не уступает пироксикаму, напроксену и диклофенаку, но достоверно меньше вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и почек.

Фармакокинетика.

Биодоступность при приеме внутрь составляет 89% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 5-6 часов. Равновесная концентрация создается через 3-5 дней. Период полувыведения 20 часов, что позволяет назначать ЛС 1 раз в сутки.

Показания.

Ревматоидный артрит, остеоартроз.

Дозировка.

Взрослые: внутрь и внутримышечно по 7,5-15 мг 1 раз в сутки. У детей эффективность и безопасность препарата не изучена.

Ибупрофен (Бруфен, Мотрин)

По силе противовоспалительного действия уступает многим другим препаратам I группы. Однако при приеме ибупрофена в суточных дозах 1200 мг и выше достигается удовлетворительный противовоспалительный эффект. Анальгезирующее и жаропонижающее действия преобладают над противовоспалительной активностью.

Фармакокинетика.

Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь. Период полувыведения 1,8-2,5 часа, в силу этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 часов. Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций. Он является одним из наименее гастротоксичных среди НПВС.

Показания.

Применяется чаще как анальгетик, а также при легких вариантах течения ревматоидного артрита, остеоартрозах.

В двойных слепых исследованиях получены данные об эффективности длительного применения ибупрофена в высоких дозах – 20-30 мг/кг (максимально 1600 мг) 2 раза в день в течение 4 лет – у больных муковисцидозом. Отмечено замедление прогрессирования легочной деструкции без серьезных нежелательных реакций (14).

Дозировка

Взрослые: по 400-600 мг 3-4 раза в день, препараты "ретард" – по 600-1200 мг 2 раза в день. Дети: 20-40 мг/кг/день в 2-3 приема. С 1995 года в США ибупрофен разрешен для безрецептурного применения у детей старше 2 лет при лихорадке и болевом синдроме по 7,5 мг/кг до 4 раз в день, максимально – 30 мг/кг/день.

Напроксен (Напросин, Налгезин).

Одно из наиболее часто применяемых НПВС. По противовоспалительной активности превосходит ибупрофен. Противовоспалительный эффект развивается медленно, с максимумом через 2-4 недели. Обладает сильным анальгезирующим и жаропонижающим действием. Антиагрегационный эффект проявляется только при назначении высоких доз препарата. Не обладает урикозурическим действием.

Фармакокинетика.

Хорошо всасывается при пероральном приеме и ректальном введении. Максимальная концентрация в крови отмечается через 2-4 часа после приема внутрь. Период полувыведения составляет около 15 часов, что позволяет назначать его 1-2 раза в день.

Побочные реакции.

Гастротоксичность меньше, чем у индометацина, аспирина и пироксикама. Нефротоксичность отмечается, как правило, только у больных с почечной патологией и при сердечной недостаточности. Возможны аллергические реакции, описаны случаи перекрестной аллергии с аспирином.

Дозировка.

Взрослые: 500-1000 мг/день в 1-2 приема внутрь или ректально. Суточная доза может быть увеличена до 1500 мг на ограниченный период (до 2 недель). При остром болевом синдроме (бурсит, тендовагинит, дисменорея) 1-я доза – 500 мг, затем по 250 мг каждые 6-8 часов. Дети: 10-20 мг/кг/день в 2 приема. Как жаропонижающее – 15 мг/кг на прием.

Кетопрофен (Кетонал, Кнавон, Орудие, Профенид).

Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием. В дозе 50-100 мг кетопрофен оказывает более сильный анальгезирующий эффект, чем комбинации парацетамол/кодеин и аспирин/кодеин.

Фармакокинетика.

Хорошо всасывается при различных путях введения. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь, через 2,4-4 часа после ректального и через 15-20 минут после внутримышечного введения. Период полувыведения составляет 1,6-1,9 часов.

Показания.

Ревматоидный артрит, подагрический артрит, остеоартроз, болевой синдром (дисменорея, почечная колика, послеоперационные и посттравматические боли, боли при онкологических заболеваниях). Он превосходит по эффективности аналогичные

лекарственные формы диклофенака и пироксикама. При сильных болях кетопрофен может использоваться в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Дозировка.

Взрослые: внутрь и ректально 100-300 мг/сутки в 2-3 приема, причем прием таблеток или капсул можно сочетать с использованием свечей, например, 1 капсула (50 мг) утром и днем и 1 свеча (100 мг) вечером, внутримышечно – по 100 мг 1-2 раза в сутки; внутривенно – кратковременная инфузия – 100-200 мг в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида в течение 0,5-1 часа каждые 8 часов; длительная инфузия – 100-200 мг в 500 мл физиологического раствора натрия хлорида (или раствора глюкозы) в течение 8 часов с 8-часовыми интервалами, при длительной инфузии кетопрофен можно смешивать с 10-20 мл морфина, но нельзя смешивать с трамадолом, так как выпадает осадок. Дети: дозы не установлены.

Целекоксиб (Целебрекс).

Представитель нового поколения НПВС – селективных ингибиторов ЦОГ-2. В связи с этим избирательно нарушает образование простагландинов, участвующих в формировании воспалительной реакции, и не влияет на продукцию простагландинов, регулирующих почечный кровоток и целостность слизистой оболочки ЖКТ. Не нарушает синтез тромбксана, поэтому не влияет на агрегацию тромбоцитов. Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием.

Фармакокинетика.

Хорошо всасывается в ЖКТ, пиковая концентрация в крови развивается через 3 ч. Пища, особенно жирная, замедляет скорость всасывания, но при этом несколько увеличивает его объем (на 10-20%). Метаболизируется в печени, экскретируется со стулом (преимущественно) и с мочой. $T_{1/2}$ – 11 ч, может возрастать при среднетяжелых нарушениях функции печени.

Побочные реакции.

Являясь селективным ингибитором ЦОГ-2, целекоксиб значительно реже, чем другие НПВС, вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ. При этом частота возникновения язв желудка и 12-перстной кишки не отличается от плацебо, а кровотечения и перфорации не наблюдаются. Могут отмечаться головная боль, головокружение, нарушения сна, сыпи, явления ринита. Нефротоксических реакций не зарегистрировано.

Показания.

Ревматоидный артрит, остеоартроз.

Дозировка.

Взрослые: внутрь – 100-200 мг/день в 1-2 приема. Дозы для детей до 18 лет не установлены.

НПВС со слабой противовоспалительной активностью.

Лекарственные средства данной группы сочетают выраженное анальгезирующее и жаропонижающее действие со слабым противовоспалительным эффектом. Поэтому они не применяются в качестве противовоспалительных, используются как анальгетики и антипиретики.

Метамизол (Анальгин, Баралгин М, Темпалгин).

Обладает меньшим противовоспалительным действием. Это объясняется слабым влиянием метамизола на синтез ПГ в очагах воспаления. Обладает выраженным анальгезирующим эффектом, который обусловлен, преимущественно, центральными механизмами, в частности, нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге. В отличие от других НПВС обладает спазмолитической активностью.

Фармакокинетика.

Быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа. Период полувыведения – 2,5 часа.

Побочные реакции.

Необходимо помнить об опасности развития гематологических осложнений, свойственных всем пиразолонам и пиразолидинам, и соблюдать меры предосторожности. Часто вызывает поражение почек, падение АД с гипотермией. Обладает канцерогенным эффектом. Метамизол запрещён более чем в 50 странах мира!

Показания.

Применяется как анальгетик и антипиретик. Для оказания быстрого эффекта вводится парентерально.

Дозировка.

Взрослые: внутрь по 0,5-1 г 3-4 раза в день, внутримышечно или внутривенно по 2-5 мл 50% р-ра 2-4 раза в день. Дети: по 5-10 мг/кг 3-4 раза в день. При гипертермии внутривенно или внутримышечно в виде 50% р-ра: до 1 года – 0,01 мл/кг, старше 1 года – 0,1 мл/год жизни на одно введение.

Парацетамол (Панадол, Эффералган).

Парацетамол (в некоторых странах имеет генерическое название ацетаминофен) – активный метаболит фенаcetина. По сравнению с фенацетином менее токсичен. Больше подавляет синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях. Поэтому оказывает преимущественно "центральное" анальгезирующее и жаропонижающее действие и имеет очень слабую "периферическую" противовоспалительную активность.

Фармакокинетика.

Парацетамол хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении. Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема. У вегетарианцев всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте значительно ослаблено. Препарат метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием ферментных систем цитохрома Р-450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем расщепляются при участии глутатиона. Менее 5% введенного парацетамола экскретируется в неизмененном виде почками. Период полувыведения – 2-2,5 часа. Продолжительность действия – 3-4 часа.

Побочные реакции.

Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВС. Так, в отличие от аспирина, он не вызывает синдром Рея, не обладает гастротоксичностью, не влияет на агрегацию тромбоцитов. В отличие от метамизола и фенилбутазона не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию. Аллергические реакции на парацетамол наблюдаются редко. Недавно получены данные, что при длительном приеме парацетамола более 1 таблетки в день (1000 и более таблеток за жизнь) вдвое увеличивается риск развития тяжелой анальгетической нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно парааминофенола, который накапливается в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели. В то же время, систематический прием аспирина не связан с подобным риском. Таким образом, парацетамол более нефротоксичен, чем аспирин, и не следует считать его "абсолютно безопасным" лекарственным средством.

Следует также помнить о гепатотоксичности парацетамола при приеме в очень больших (!) дозах. Причина – истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием.

Взаимодействия.

Всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте усиливают метоклопрамид и кофеин. Индукторы печеночных ферментов (барбитураты, рифампицин, дифенин и другие) ускоряют расщепление парацетамола до гепатотоксичных метаболитов и увеличивают риск поражений печени, особенно если он принимается через короткий промежуток времени после алкоголя.

Показания.

В настоящее время парацетамол рассматривается как эффективный анальгетик и антипиретик для широкого применения. Он в первую очередь рекомендуется при наличии противопоказаний к аспирину и другим НПВС: у пациентов бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями. По анальгезирующей и жаропонижающей активности парацетамол близок к аспирину.

Предупреждения.

Парацетамол должен с осторожностью применяться у пациентов с нарушениями функций печени и почек, а также у тех, которые принимают ЛС, влияющие на функцию печени.

Дозировка.

Взрослые: по 500-1000 мг 4 раза в день. Дети: по 10-15 мг/кг 4 раза в день.

Кеторолак (Торадол, Кетанов, Кетродол).

Основная клиническая ценность ЛС – его мощный анальгезирующий эффект, степени которого он превосходит многие другие НПВС. Установлено, что 30 мг кеторолака, введенного внутримышечно, примерно эквивалентны 12 мг морфина. В то же время, побочные реакции, характерные для морфина и других наркотических анальгетиков (тошнота, рвота, угнетение дыхания, запоры, задержка мочи), отмечаются значительно реже. Применение кеторолака не ведет к развитию лекарственной зависимости. Кеторолак обладает также жаропонижающим и антиагрегационным действием.

Фармакокинетика.

Практически полностью и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность при приеме внутрь составляет 80-100%. Максимальная концентрация в крови развивается через 35 минут после приема внутрь и через 50 минут после введения внутримышечно. Выводится почками. Период полувыведения 5-6 часов.

Побочные реакции.

Наиболее часто отмечаются гастротоксичность и повышенная кровоточивость, обусловленная антиагрегационным действием. Лидер по ЖКТ- кровотечениям среди НПВС!

Взаимодействие.

При сочетании с опиоидными анальгетиками болеутоляющий эффект усиливается, что дает возможность применять их в более низких дозах.

Внутривенное или внутрисуставное введение кеторолака в сочетании с местными анестетиками (лидокаин, бупивакаин) обеспечивает лучшее обезболивание, чем применение только одного из ЛС, после артроскопии и операциях на верхних конечностях.

Показания.

Используется для купирования болевого синдрома различной локализации: почечной колики, болей при травмах, при неврологических заболеваниях, у онкологических пациентов (особенно при метастазах в костях), в послеоперационном и послеродовом периоде.

Предупреждения.

Нельзя применять кеторолак перед длительными операциями с высоким риском кровотечений, а также для поддерживающей анестезии во время операций, для обезболивания родов, купирования болевого синдрома при инфаркте миокарда.

Курс применения кеторолака не должен превышать 7 дней, а у лиц старше 65 лет лекарственное средство должно назначаться с осторожностью.

Дозировка.

Взрослые: внутрь 10 мг каждые 4-6 часов; высшая суточная доза – 40 мг; продолжительность применения не более 7 дней. Внутримышечно и внутривенно – 10-30 мг; высшая суточная доза – 90 мг; продолжительность применения не более 5 дней. Дети: внутривенно 1-я доза – 0,5-1 мг/кг, затем 0,25-0,5 мг/кг каждые 6 часов.

Клиническая фармакология наркотических анальгетиков. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли.

Боль подразделяют на острую (ОБ) и хроническую (ХБ). Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994), под острой (преходящей) болью следует понимать боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран; хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, она продолжается от 1-3 месяцев до многих лет.

Неустранимая ОБ приводит к разнообразным осложнениям (сердечно-сосудистым, респираторным, тромбоэмболическим и др.), связанным с болевой рефлекторной импульсацией и иммобилизацией пациента и может также стать причиной развития хронической боли.

Длительно существующую боль при хронических заболеваниях следует рассматривать как хронический болевой синдром (ХБС), характеризующийся структурными и функциональными изменениями болевой (ноцицептивной) нервной системы и серьезными психологическими проблемами.

Комплекс симптомов, характеризующих ХБС:

- снижение иммунитета;
- повышенная заболеваемость;
- расстройства сна, аппетита;
- нутритивного статуса,
- зависимость от лекарств, членов семьи, медицинского персонала;
- потеря работы и социального статуса (стресс);
- страх;
- депрессия;
- суицидальные настроения.

Выше перечисленные факторы являются основанием для отнесения ХБС к ряду самостоятельного заболевания. В среднем 20% всей популяции взрослого населения Республики Беларусь живут с персистирующей болью, причем, только у 1-2% ХБС вызван злокачественными заболеваниями; у 30-40% он обусловлен скелетно-мышечной патологией и заболеваниями суставов, 30% - отмечают боль в спине и шее, остальные – головную и другие виды боли.

По этиологическому признаку следует прежде всего выделять онкологическую и неонкологическую боль. Боль, обусловленная прогрессированием онкологического процесса, имеет место у пациентов с плохим прогнозом для жизни, носит хронический характер, почти всегда достигает высокой интенсивности и, как правило, требует длительной терапии наркотическими анальгетиками.

Интенсивность боли определяет выбор средства обезболивания соответствующего анальгетического потенциала. Традиционная тактика, рекомендуемая ВОЗ для лечения хронической раковой боли, заключается в назначении при слабой боли неопиоидных анальгетиков (НПВС, парацетамол), при умеренной боли опиоида средней анальгетической потенции типа трамадола и кодеина и при сильной боли – мощного опиоидного анальгетика морфинового ряда. Для повышения эффективности и переносимости обезболивающей терапии анальгетики следует сочетать с адъювантными и/или симптоматическими средствами по индивидуальным показаниям.

Выделяют ноцицептивную (простую, неосложненную) и нейропатическую (патологическую) боль. Ноцицептивная боль связана с раздражением периферических нервных окончаний (ноцицепторов) при наличии очага повреждения или патологического процесса в тканях или органах, сопровождающегося нарушением клеточных мем-

бран и выделением периферических медиаторов боли и воспаления (главные из них простагландины и кининоподобные пептиды). Боль этого типа поддается действию традиционных неопиоидных и опиоидных анальгетиков.

Нейропатическая боль формируется на фоне персистирующего болевого очага в результате нарастающего перевозбуждения или повреждения периферических и/или центральных болевых структур и характеризуется особо тяжелыми болевыми ощущениями и расстройствами разных видов чувствительности.

В основе нейропатической боли лежат сложные механизмы: нарушение функционирования нейрональных ионных каналов, перевозбуждение нейронов за счет избыточного поступления ионов Ca^{++} , простагландинов; освобождение в спинальных болевых структурах особых болевых нейротрансмиттеров (глутамат, оксид азота, нейрокинин, протаноиды).

Нейропатический болевой синдром может быть следствием онкологических и неонкологических заболеваний, тяжелых травм и оперативных вмешательств. При нейропатическом ХБС традиционные неопиоидные и даже опиоидные анальгетики мало эффективны, требуется сложная комплексная терапия с использованием специальных патогенетических средств (антагонисты глутамата, Ca^{++} , нейрокинаина, ГАМК-позитивные лекарственные средства, Таблица 40).

Показания к назначению неопиоидных анальгетиков (Таблица 38):

- острая и хроническая боль слабой интенсивности.

Противопоказания и ограничения к назначению неопиоидных анальгетиков:

- для НПВП – язвенная болезнь, бронхиальная астма, почечная недостаточность,
- гиповолемия, тромбоцитопения, геморрагические проявления;
- для парацетамола – печеночная и почечная недостаточность;
- для метамизола – нейтропения, почечная недостаточность, гиповолемия.

Показания к назначению опиоидных анальгетиков:

- острая и хроническая боль средней и высокой интенсивности, неустраняемая неопиоидными анальгетиками

Противопоказания к назначению опиоидных анальгетиков (Таблица 39):

- угнетение центральной нервной системы (ЦНС) любого генеза,
- нарушения дыхания и кровообращения,
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность,
- одновременный прием ингибиторов МАО (и 2 недели после их отмены),
- эпилепсия, не контролируемая лечением,
- повышенное внутричерепное давление,
- известная непереносимость больным конкретного лекарственного средства.

Таблица 38 - Неопиоидные и комбинированные анальгетики (ненаркотические)

МНН	Форма выпуска
<i>1. Неопиоидные анальгетики</i>	
<i>1.1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)</i>	
Ацетилсалициловая кислота	таблетки 250 мг, 500 мг; таблетки шипучие 500 мг
Декскетопрофен	таблетки 25 мг
Диклофенак	таблетки 50 мг; таблетки ретард 100 мг, суппозитории ректальные 100 мг, раствор для инъекций (ампулы) 25 мг/5 мл; 75 мг/3 мл, гель для наружного применения 1%; 5%
Ибупрофен	таблетки 200 мг; таблетки 400 мг

МНН	Форма выпуска
Кетопрофен	капсулы 50 мг, 320 мг, таблетки форте 100 мг, таблетки ретард 150 мг, суппозитории 100 мг, 160 мг раствор для инъекций (ампулы) 100 мг/2 мл, 160 мг/2 мл, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора 100 мг (с растворителем), гель для наружного применения 2,5%, крем 5%
Кеторолак	раствор для инъекций (ампулы) 30 мг/мл, таблетки 10 мг
Лорноксикам	таблетки 4 мг, 8 мг, таблетки рапид 8 мг, лиофилизированный порошок для инъекций с растворителем 8 мг
<i>1.2. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2)</i>	
Мелоксикам	таблетки 7,5 мг, 15 мг, фармацевтическая субстанция - порошок
Нимесулид	гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг – 2 г
Целекоксиб	капсулы 100 мг, 200 мг
<i>1.3. Производные пиразолона</i>	
Метамизол натрия	таблетки 500 мг, раствор для инъекций (ампулы) 25%, 50% - 1мл, 2 мл
<i>1.4. Производные пара-ацетаминофенола</i>	
Парацетамол	Таблетки 500 мг, таблетки растворимые 500 мг, раствор для инфузий – 10 мг/1 мл

Таблица 39 - Опиоидные анальгетики

№	МНН	Форма выпуска
<i>1. Опиоидные анальгетики группы сильнодействующих лекарственных средств</i>		
1	Буторфанол	раствор для инъекций 2 мг/мл (ампулы) раствор для в/м введения 2 мг/мл (шприц-тюбик)
2	Налбуфин	раствор для инъекций (ампулы) 10мг/мл – 1мл, 2мл
3	Трамадол	Капсулы 50 мг; раствор для инъекций (ампулы): 50мг/1мл, 100мг/2мл, таблетки ретард 100мг, 200мг
<i>2. Опиоидные анальгетики наркотические</i>		
4	Бупренорфин	трансдермальная терапевтическая система 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч и 70 мкг/ч
5	Дигидрокодеина тартрат ДГК-континус	таблетки пролонгированные 60, 90, 120 мг
6	Морфина гидрохлорид	раствор для инъекций 1%-1мл, (шприц-тюбик) 1%-1мл, таблетки 10 мг;
7	Морфина сульфат континус	таблетки пролонгированные 10, 30, 60, 100 мг
8	Смесь гидрохлоридов морфина и др. алкалоидов опия	раствор для подкожных инъекций (ампулы) 1%, 2% - 1 мл
9	Пропионилфенилэтокси-этилпиперидин	таблетки буккальные 10 мг, 20 мг
10	Тримеперидин	раствор для инъекций 1%, 2% (ампулы)-1мл, таблетки 25 мг, фармацевтическая субстанция-порошок
11	Фентанил	раствор для инъекций (ампулы) 0,005% 1мл, 2 мл; трансдермальная терапевтическая система 12,5, 25, 50, 100 мкг/ч
<i>3. Антагонисты опиоидных рецепторов</i>		
12	Налоксон	раствор для инъекций (ампулы) 0,4мг/1 мл

Таблица 40 -Адьювантные и симптоматические лекарственные средства

№	МНН	Форма выпуска
<i>Глюкокортикостероиды</i>		
1	Дексаметазон	таблетки 0,5 мг, раствор для инъекций (ампулы) 4 мг и 5 мг – 1 мл
<i>Антидепрессанты</i>		
2	Амитриптилин	таблетки 10, 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл
<i>Противосудорожные средства</i>		
3	Карбамазепин	таблетки 200 мг; 100 мг; таблетки ретард 200, 400 мг, фармацевтическая субстанция-порошок
4	Прегабалин	капсулы 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг
5	Габапентин	капсулы 100, 300, 400 мг; фармацевтическая субстанция – порошок
6	Ламотриджин	таблетки 25, 50, 100 мг; таблетки жевательные/растворимые 5, 25, 100 мг; фармацевтическая субстанция-порошок
<i>Транквилизаторы</i>		
7	Диазепам	таблетки 5 мг; раствор для инъекций (ампулы) 0,5% 2 мл
8	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	Раствор для инъекций (ампулы) 3% и 0,1% - 1 мл; таблетки 0,5, 1,0, 2,5 мг; фармацевтическая субстанция -порошок
<i>Агонисты адренергических альфа-2 рецепторов</i>		
9	Клонидин	таблетки 0,075 и 0,15 мг; раствор для инъекций (ампулы) 100 мкг/мл - 1 мл; фармацевтическая субстанция-порошок
<i>Миорелаксанты центрального действия</i>		
10	Толперизон	таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 150 мг; р-р для в/м введения 10% (ампулы) 1,0 мл; фармацевтическая субстанция-порошок
11	Тизанидин	таблетки 2 мг, 4 мг; фармацевтическая субстанция-порошок
<i>H1-гистаминовых рецепторов антагонисты</i>		
12	Дифенгидрамин	таблетки 30, 50, 100 мг; раствор для инъекций (ампулы) 1% - 1 мл
13	Хлоропирамин	таблетки 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл – 1 мл
14	Клемастин	Раствор для инъекций (ампулы) 1 мг/мл – 2 мл; таблетки 1 мг
<i>Противорвотные средства</i>		
15	Метоклопрамид	таблетки (блистеры) 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг – 2 мл
16	Ондансетрон	таблетки лингвальные 4мг, 8 мг; таблетки 4 мг, 8 мг; раствор для инъекций (ампулы) 4 мг/2 мл, 8 мг/4 мл; суппозитории ректальные 16 мг
<i>Антипсихотические средства (нейролептики)</i>		
17	Галоперидол	раствор для инъекций (ампулы) 5 мг/мл; таблетки 1, 5, 10 мг
<i>Спазмолитические средства</i>		
18	Дротаверин	раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл – 2 мл; таблетки 40 мг

№	МНН	Форма выпуска
<i>М-холиноблокаторы</i>		
19	Атропина сульфат	Раствор для инъекций (ампулы) 0,1% - 1 мл; 0,05% - 1 мл; таблетки 0,5 мг
20	Платифиллин	раствор для инъекций (ампулы) 0,2% - 1 мл; таблетки 5 мг
<i>Местноанестезирующие средства</i>		
21	Бензокаин	таблетки 300 мг; фармацевтическая субстанция-порошок
22	Прокаина гидро-хлорид	раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл 10 мл; 0,5%, 1,0%, 2,0% - 1 мл
23	Лидокаина гидро-хлорид	Раствор для инъекций: 100 мг/мл 2 мл; 20 мг/мл 2 мл; 10 мг/мл 10 мл; спрей для местного применения дозированный 100 мг/мл 25 г

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС, см. соответствующий раздел)

Ацетилсалициловая кислота является анальгетиком с противовоспалительным компонентом действия, у них также значительно выражены побочные реакции (раздражение и эрозирование слизистой оболочки желудка, потеря крови с калом и др.). Не следует превышать суточные дозы ацетилсалициловой кислоты 4г из-за возрастания опасности указанных неблагоприятных явлений. **Ибупрофен** (максимальная суточная доза 1,2 г) имеет менее выраженное гастротоксическое действие, чем аспирин и индометацин.

Анальгетические дозы при системном применении (внутрь, ректально, парентерально) составляют для диклофенака 150-200 мг/сут, кетопрофена 200-300 мг/сут, лорноксикама 16 - 24 мг/сут.

Наличие у лорноксикама инъекционной формы для внутривенного введения особенно важно при необходимости быстрого достижения обезболивания, а также для длительного его поддержания путем внутривенной инфузии с помощью дозирующих устройств в хирургии. При часто встречающихся вариантах воспалительной боли (обострение боли в спине, суставах, зубная боль, постманипуляционная боль) хорошее обезболивание быстро достигается при использовании новой лекарственной формы лорноксикама (таблетки рапид). При острой боли (послеоперационной, травматической, зубной) эффективен также НПВС **кеторолак** (60-90 мг/сут внутримышечно). Продолжительность терапии этим лекарственным средством не должна превышать 5 суток ввиду возможных гастротоксических проявлений и других побочных реакций. Данное лекарственное средство не следует назначать для длительной терапии ХБС.

Селективные блокаторы ЦОГ-2: **мелоксикам**, до 15мг/сут, **нимесулид** до 200 мг/сут, **целебрекс** до 400 мг/сут.

Метамизол натрия оказывает анальгетическое действие, сопоставимое с действием НПВС, и отличается от последних слабо выраженным противовоспалительным эффектом и наличием небольшого спазмолитического компонента.

Побочные реакции метамизола могут проявляться аллергическими реакциями разной степени выраженности, угнетением кроветворения (гранулоцитопения, особенно при длительной терапии значительными дозами), нарушением функции почек (особенно у дегидратированных пациентов). Дозы **метамизола** при длительном приеме внутрь не должны превышать: разовая - до 1г, суточная 3 г. При кратковременной (несколько дней) терапии острого болевого синдрома (послеоперационная боль, почечная, печеночная колики), в отсутствие противопоказаний и при хорошей переносимости дозы **метамизола**, в виде инъекций могут составлять: разовая 1,0-1,5 г., суточная до 4,0 г (применительно к баралгину соответственно 2-3 мл и 8 мл).

Противопоказаниями к такой терапии являются отсутствие сведений о состоянии гемограммы, наличие у пациента нейтропении, обезвоживания, почечной недостаточности, бронхиальной астмы, беременности. Лечение метамизолом следует проводить на

фоне достаточного приема жидкости через рот или (в условиях стационара) внутривенного введения инфузионных растворов. При длительной терапии ХБС метамизолом необходим периодический контроль показателей крови (общий анализ крови ежемесячно). Не следует назначать пациенту одновременный прием НПВС и метамизола из-за опасности сочетанного нефротоксического действия.

Парацетамол оказывает анальгетическое действие без существенного местного противовоспалительного компонента, т.к. имеет центральный механизм действия (в частности тормозит продукцию ПГ на уровне спинальных структур ЦНС). В связи с этим он не обладает свойственным НПВС побочным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и не влияет на свертываемость крови. *Парацетамол* относится к числу неопиоидных анальгетиков, рекомендуемых ВОЗ для лечения онкологического ХБС, и широко применяется как безрецептурное лекарственное средство при разных других видах боли. Разовая доза *парацетамола* для взрослых составляет 500-1000 мг, безопасная суточная – 4000 мг. *Парацетамол* противопоказан при нарушении функции печени и тяжелой почечной недостаточности. При длительном применении следует ежемесячно проводить биохимический контроль функционального состояния печени. Среди неопиоидных анальгетиков он является одним из наиболее безопасных при соблюдении рекомендуемых правил клинического применения. Инфузия парацетамола может быть также применена при необходимости быстрого устранения любой другой боли, а также для купирования гипертермического синдрома, особенно при невозможности приема парацетамола внутрь. *Парацетамол* выпускается в виде стерильного раствора 1000 мг в 100 мл во флаконах. Однократная доза у взрослых составляет 1000 мг, максимальная суточная 4000 мг. Болеутоляющее действие парацетамола более выражено и быстрее проявляется, чем при оральном приеме аналогичной дозы парацетамола (к 15-й минуте против 40-60 мин).

Опиоидные анальгетики.

Опиоидные анальгетики (см. Таблицу 39) являются основным средством лечения болевых синдромов средней и высокой интенсивности в разных областях медицины. По анальгетическому эффекту они значительно превосходят все известные неопиоидные анальгетики. Опиоидные анальгетики имеют центральный механизм действия, реализующийся путем взаимодействия с опиоидными рецепторами разных отделов ЦНС.

Опиоиды - группа сильнодействующих лекарственных средств:

Трамадол – синтетический опиоид средней анальгетической потенции (0,15 от потенциала морфина), имеет второй – неопиоидный механизм центрального действия (тормозит обратный захват норадреналина и серотонина в структурах ЦНС). Трамадол в терапевтических дозах не вызывает угнетения дыхания и кровообращения, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей; при длительном применении рекомендуемых клинических доз не приводит к развитию психической и физической зависимости, свойственной истинным наркотикам. Может вызывать побочные эффекты (преходящая сонливость/седация, тошнота, головокружение, сухость во рту, редко рвота), нивелирующиеся в процессе терапии.

Терапия *трамадолом* безопасна при назначении его в дозах: разовая 50-100 мг до 4 раз в сутки, суточная – максимально 400 мг, независимо от способа введения, при соблюдении изложенных выше противопоказаний и ограничений к применению опиоидных анальгетиков. Средняя продолжительность действия введенной дозы обычных лекарственных форм 6 ч, таблеток ретард 10-12 ч. Таблетки ретард – специально предназначены для длительной терапии ХБС умеренной интенсивности с приемом дважды в сутки по 100-200 мг. При лечении ХБС *трамадол* имеет преимущества перед другим опиоидом средней потенции кодеином, так как в отличие от последнего не является наркотиком и не вызывает упорных запоров.

Буторфанол и **налбуфин** являются синтетическими смешанными опиоидными агонистами-антагонистами. Как анальгетики они уступают *бупренорфину*, *морфину* и *фентанилу*. Эти опиоиды в анальгетических дозах оказывают менее выраженное, чем у морфина, угнетающее действие на дыхание, не нарушают моторику ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей. Побочные эффекты обоих препаратов дозозависимы и могут проявляться седацией, тошнотой, головокружением.

Буторфанол также может оказывать активирующее действие на систему кровообращения (повышение артериального давления преимущественно в системе малого круга) и психоэмоциональную сферу (дисфория, редко галлюцинации).

Оба лекарственных средства представлены в виде раствора для инъекций в ампулах: буторфанол – 2 мг/мл, налбуфин – 10 мг/мл.

Разовая доза буторфанала составляет 2-4 мг, продолжительность действия – 8 ч, суточная доза 6-8 мг внутримышечно. **Налбуфин** назначают в разовой дозе 10-20 мг, суточная доза составляет 30-60 мг внутримышечно. Основное побочное действие этих опиоидов – седация.

Эти лекарственные средства, как и опиоиды наркотического ряда, не следует применять для монотерапии боли, а сочетать с неопиоидными анальгетиками (по показаниям), позволяющими повысить эффективность обезболивания и уменьшить дозу опиоида и его побочные эффекты.

Опиоиды-наркотики.

Кодеин – синтетический опиоид средней анальгетической потенции (0,1 потенциала морфина), относится к разряду наркотических средств. Применяется при боли умеренной интенсивности. Основные побочные проявления – запоры, возможны тошнота и рвота. Не исключена возможность развития физической и психической зависимости. В связи с кратковременным действием кодеина фосфат (таблетки, порошок) вводится каждые 4 ч. в дозах 10-30 мг (максимальная суточная доза 100 мг).

Известна ретардная форма **дигидрокодеина** – ДГК-континус, которая имеет продолжительность действия до 12 ч. **Дигидрокодеин** оказывает анальгезирующее (наркотическое) и противокашлевое действие. Возбуждает мю-опиатные рецепторы ЦНС, активирует антиноцицептивную систему, изменяет эмоциональную окраску болевого синдрома, повышает порог болевой чувствительности, тормозит условные рефлексы, вызывает сонливость и эйфорию. По обезболивающему эффекту уступает морфину и несколько превосходит кодеин. При приеме 1 таблетки обезболивающий эффект развивается через 2-4 ч и продолжается в течение 12 ч. Обычная разовая доза ДГК 60мг, максимальная суточная 240 мг.

Морфин является традиционным опиоидом для лечения сильной острой и хронической боли и применяется в разных лекарственных формах в зависимости от ситуации. Раствор морфина гидрохлорида для инъекций (10 мг/мл) используют подкожно, внутримышечно и внутривенно при сильной острой боли в хирургии, анестезиологии-реаниматологии, травматологии, при сильной кардиальной и других видах ишемической и спастической боли, неустраняемой этиологическими средствами (нитраты, спазмолитики, неопиоидные анальгетики и др.).

При инъекционном (особенно внутривенном) введении морфин может вызывать депрессию дыхания, поэтому за пациентом необходимо непрерывное наблюдение и при необходимости обеспечение дыхательной поддержки. При подкожном введении разовая доза морфина не должна превышать 20 мг, суточная – 50 мг. Для длительной терапии сильного ХБС у онкологических пациентов существуют неинвазивные формы морфина: таблетки морфина гидрохлорида 10 мг и таблетки ретард морфина сульфата в широком диапазоне доз (10, 30, 60, 100 мг). Все формы *морфина-гидрохлорида* при оральном и парентеральном введении имеют продолжительность действия в среднем 4 ч, т.е. для поддержания анальгезии требуется вводить нарко-

тик 5-6 раз в сутки), действие может удлиниться при нарушении функции печени, у старых и ослабленных пациентов.

Для лечения ХБС следует применять таблетки морфина сульфата пролонгированного действия, длительность их обезболивающего эффекта достигает 12 ч, поэтому достаточно приема ЛС 2 раза в сутки. В процессе лечения ХБС дозы морфина сульфата могут достигать: разовая 500 мг, суточная – 1000 мг. Безопасность в применении высоких доз *морфина* обеспечена постепенным, искусственно замедленным высвобождением препарата (в течение 12 часов) из оригинальной лекарственной формы таблетки-ретард, где морфин размещен на матрице гидроксипропиловой целлюлозы и поступает из этого депо с постоянной скоростью, независимо от приема пищи и уровня кислотности желудочного и кишечного содержимого. При этом исключаются пиковые токсические концентрации морфина в крови, являющиеся причиной развития опасных побочных эффектов морфина. Таблетку *морфина-ретард* нельзя делить и нарушать целостность таблеток во избежание быстрого всасывания избыточной дозы опиоида и развития опасных побочных эффектов (угнетения дыхания, сознания). При применении *морфина* чаще всего в начале лечения наблюдаются сонливость, тошнота, головокружение, сухость во рту. Возможна рвота, связанная с ухудшением опорожнения желудка на фоне нарушения под влиянием опиоида моторики ЖКТ, а так же тошнота центрального генеза.

Наиболее постоянным симптомом являются запоры, требующие одновременного назначения слабительных. Проявлением спастического действия морфина на гладкую мускулатуру могут быть также затруднение мочеиспускания и дискинезия желчевыводящих путей.

В отдельных случаях возможны симптомы, связанные с высвобождением гистамина (кожный зуд, бронхоспазм). Наиболее опасное побочное действие *морфина*, являющееся, как правило, следствием передозировки – глубокая общая депрессия ЦНС с угнетением сознания, дыхания (брадипноэ, апноэ), кровообращения (брадикардия, гипотензия).

Факторы риска: старческий возраст, печеночная недостаточность, истощение и ослабление организма.

Тримеперидин (промедол) – синтетический опиоид с сильным анальгетическим действием, но менее выраженным, чем у морфина и омнопона. Быстро всасывается при парентеральном введении. Выпускается в растворе для инъекций в ампулах (10 и 20 мг в 1 мл), в таблетках по 25 мг. Действует непродолжительно – 3-4 ч. Побочные реакции промедола менее выражены, чем у *морфина*. Применяется для послеоперационного обезболивания в разных областях хирургии, при травмах, печеночной и почечной коликах (обладает некоторым спазмолитическим действием), других видах сильной острой боли. Обычная разовая доза 10-20 мг подкожно, максимальная – 30 мг. Высшая суточная доза 160 мг. Не показан для длительной терапии хронической боли ввиду опасности кумуляции токсичных метаболитов.

Бупренорфин является полусинтетическим производным алкалоида тебаина, обладающим мощным анальгетическим действием, сопоставимым с морфином. Как частичный опиоидный агонист проявляет аналогичные морфину свойства, но отличается от морфина более длительным действием – в среднем 8 ч. Анальгезия может сопровождаться седацией, тошнотой (редко рвотой), головокружением, сухостью во рту, менее выраженными, чем у морфина запорами и нарушением мочеиспускания; у ослабленных пациентов возможна депрессия дыхания. При длительном применении физическая зависимость от бупренорфина менее выражена, чем у морфина и других опиоидных агонистов (симптомы абстиненции не имеют столь тяжелых проявлений).

Бупренорфин отличается от морфина также наличием «потолка анальгетического действия», т.е. после достижения определенной дозы (в среднем 3 мг/сут) его анальгетический эффект перестает нарастать.

Известное единственное лекарственное средство, содержащее *бупренорфин* в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в форме трансдермальной терапевтической системы - *транстек*.

Фентанил - мощный опиоидный агонист, широко применяемый в составе общей анестезии в хирургии путем внутривенного введения 0,005% раствора. В умеренной анальгетической дозе (0,1-0,2 мг внутривенно) может вызвать депрессию дыхания, требующую проведения пациенту вспомогательной или искусственной вентиляции легких, которая осуществляется специалистом анестезиологом-реаниматологом.

Новым достижением является создание специальной трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила, предназначенной для длительной терапии хронической боли у онкологических пациентов. ТТС резервуарного типа представляет собой легкий пластиковый пластырь, содержащий депо фентанила в виде геля с гидроксиэтилцеллюлозой и спиртом. При аппликации пластыря на кожу пациента фентанил постепенно диффундирует через все слои кожи, поступая в системный кровоток и создавая длительную аналгезию: действие одного пластыря продолжается 72 ч (3 суток). Количество высвобождаемого фентанила зависит от площади пластыря, объем высвобождаемого фентанила может составлять 25, 50, 75 или 100 мкг/ч. ТТС не рекомендуется применять для лечения послеоперационной и другой острой боли из-за опасности депрессии дыхания, которая может наступить после устранения боли (активного стимулирующего фактора) на фоне продолжающегося всасывания фентанила в кровь. Имеет более широкий диапазон доз: 12,5, 25, 50, 75, 100 мкг/ч, что расширяет возможности терапии ХБС фентанилом, в том числе у пациентов с сильными неонкологическими болевыми синдромами (нейропатические боли разного генеза, включая фантомные, ХБС при артрозо-артритах и др.).

Побочные реакции фентанила трансдермального не отличаются от присущих другим опиоидам и могут проявляться седацией, тошнотой, рвотой, головокружением, при передозировке – угнетением дыхания, сознания. В сравнении с вводимыми внутрь морфином и другими наркотическими анальгетиками Дюрогезик реже приводит к запорам.

Антагонисты опиоидных анальгетиков.

Антагонистом всех опиоидных анальгетиков является *налоксон*, применяемый в случае выраженного центрального токсического действия опиоида при его передозировке (угнетение дыхания и сознания). *Налоксон* (0,2-0,4 мг внутривенно или внутримышечно) быстро устраняет опиоидную депрессию ЦНС. Он мало эффективен только при передозировке *бупренорфина*, отличающегося прочной связью с опиоидными рецепторами. При этом могут потребоваться повторные дозы антагониста.

Общие рекомендации по оптимизации ведения больных с хроническими болевыми синдромами любого происхождения состоят в следующем:

- раннее назначение патогенетической профилактики и терапии заболеваний, ассоциированных с болью, чтобы не допустить или максимально отсрочить развитие ХБС;
- назначение пациенту неопиоидного анальгетика при появлении первых признаков боли; на этом этапе выбор осуществляется из препаратов парацетамола (средство первооговыбора согласно рекомендациям ВОЗ и тактике, используемой во многих странах мира), НПВС или метамизола – в соответствии с индивидуальными показаниями и противопоказаниями;

➤ при неэффективности неопиоидных анальгетиков, в том числе комбинации *парацетамола* с НПВС или метамизолом, терапию следует дополнить «малым» опиоидом трамадолом в неинвазивной форме или использовать готовые ЛС, представленные комбинацией парацетамола с трамадолом (залдиар) или кодеином и кофеином (солпадеин);

➤ использовать по показаниям адъювантные средства, способствующие снижению интенсивности боли, повышению эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков, коррекции нарушенного психоэмоционального состояния больного, усугубляющего течение ХБС;

➤ в случае неэффективности всех перечисленных мер, в период обострения заболеваний и высокой интенсивности ХБС допустимо в дополнение к неопиоидной терапии назначить пациенту наркотический анальгетик в тщательно подобранной минимальной дозе, вызывающей облегчение боли без существенных побочных эффектов. Может быть назначен *бупренорфин* (трансдермально), отличающийся среди других наркотических анальгетиков меньшим потенциалом зависимости и толерантности, а при его неэффективности – таблетки *морфина сульфата* или *фентанил* трансдермально; следует стремиться к стабилизации состояния больного в течение 2 недель, после чего постепенно уменьшать дозу наркотика, сохраняя неопиоидную терапию.

Общие принципы медикаментозного лечения болевых синдромов

1. Выбор средств лечения острой и хронической боли зависит прежде всего от ее интенсивности.

На 1-й ступени терапии (слабая боль) – неопиоидный анальгетик (парацетамол или НПВС) в сочетании с адъювантными средствами по показаниям;

На 2-й ступени (умеренная боль) – слабый опиоид (трамадол, кодеин) в сочетании со средствами 1-й ступени;

На 3-й ступени – сильный опиоид (морфин) в сочетании с адъювантными средствами.

2. Лечение и профилактика боли должны быть по возможности этиопатогенетическими (т.е. направленными на устранение причин, вызывающих боль), а не симптоматическими ЛС.

3. Назначаемое врачом пациенту средство обезболивания должно быть адекватно интенсивности боли и безопасно для пациента, т.е. должно устранять боль, не вызывая серьезных побочных эффектов. В случае назначения анальгетика, недостаточного для устранения боли, последняя сохраняется и начинает быстро нарастать за счет суммации болевых стимулов и перевозбуждения проводящих боль нервных структур; в результате формируется гипералгезия и трудно купируемый БС. Не следует назначать сильное наркотическое средство при слабой или умеренной боли. Важными условиями адекватной терапии боли являются: назначение анальгетиков «по часам», а не по потребности (т.е. с опережением возобновления боли), «по восходящей» (от менее сильного к более сильному анальгетику), индивидуально (с учетом эффективности и переносимости).

4. Монотерапия наркотиками любых болевых синдромов (в том числе самых сильных) нецелесообразна. В целях повышения эффективности и безопасности обезболивания наркотик следует сочетать с ненаркотическими анальгетическими и

адъювантными компонентами, избираемыми в соответствии с патогенезом конкретного БС, что позволяет уменьшить дозу наркотика.

5. Продолжительность назначения и дозы наркотических средств определяется врачом индивидуально для каждого пациента в зависимости от типа, причин и особенностей течения болевого синдрома, в пределах установленных норм.

Острый болевой синдром.

Типичными вариантами ОБС являются послеоперационный и посттравматический, связанные с хирургическим или травматическим повреждением тканей. Пусковым механизмом этих видов ОБС является возбуждение множества болевых периферических рецепторов выделяющимися при травме медиаторами-аллогенами (простагландины, кинины и др.) с последующей активацией продукции аналогичных нейротрансмиттеров боли в структурах спинного мозга.

В связи с этим целесообразным компонентом обезболивания в разных областях хирургии и травматологии являются неопиоидные анальгетики – ингибиторы вышеуказанных аллогенов.

Эффективными ингибиторами простагландино- и кининогенеза на уровне периферического очага боли являются нестероидные противовоспалительные препараты – НПВС (*ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам, кеторолак, и др.*), а на центральном (сегментарном) уровне – *парацетамол*.

Наилучшая базисная неопиоидная анальгезия может быть достигнута при сочетанном использовании препаратов разного механизма действия: одного из НПВС и *парацетамола*, которые не имеют общих токсических побочных эффектов. Одновременное применение для послеоперационной аналгезии НПВС и метамизола недопустимо из-за опасности нарушения функции почек.

1. После малых хирургических вмешательств (вскрытие абсцесса, удаление зубов, удаление доброкачественного образования мягких тканей, выскабливание полости матки и др.) и небольших травматических повреждений (порезы, ушибы, неосложненные переломы костей, вывихи суставов и др.) нет необходимости в назначении наркотиков. Хороший эффект обезболивания достигается с помощью вышеперечисленных неопиоидных анальгетиков в средних или высших терапевтических дозах. В случае недостаточного обезболивания неопиоидный анальгетик следует сочетать с безопасным и хорошо переносимым опиоидом – трамадолом в любой подходящей лекарственной форме (инъекции внутримышечные 50-100 мг, таблетки-ретард 100 мг, капсулы 50-100 мг) в суточной дозе не более 400 мг, либо использовать комбинированный анальгетик залдиар по 1-2 таблетки на прием (не более 8 таб/сут).

2. При ОБС умеренной интенсивности после больших неполостных и среднего объема внутриполостных операций (радикальная мастэктомия, абдоминальная гистерэктомия и др. или травматических повреждений для обезболивания следует применять один из опиоидов средней потенции в сочетании с неопиоидным анальгетиком. Лучшим опиоидом в этих случаях является трамадол как достаточно эффективный и наиболее безопасный из опиоидов для любой категории пациентов. В качестве опиоидного компонента послеоперационного обезболивания в этих случаях может быть также применен традиционный тримеперидин в виде подкожных инъекций. При этом длительность применения этих ЛС, относящихся к списку наркотических средств, не должна превышать 3-5 суток, после чего в зависимости от индивидуальной выраженности БС сохраняют терапию только неопиоидным анальгетиком или сочетают его с *трамадолом*. Сроки терапии *трамадолом* могут не лимитироваться (Таблица 41).

3. При сильном ОБС, обусловленном перенесенным обширным внутриполостным хирургическим вмешательством, тяжелыми травматическими повреждениями и патологическими состояниями, требуется применение мощного

наркотического анальгетика, который также следует сочетать с неопиоидным анальгетиком по возможности по схеме превентивной аналгезии (Таблица 42).

Таблица 41 - Схема послеоперационного обезболивания при операциях средней травматичности

Лекарственные средства	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в п/о периоде
<u>Неопиоидный анальгетик</u>	<u>За 1 ч до операции</u>	
Кетопрофен или Лорноксикам или Кеторолак или Метамизол или Парацетамол	50 - 100 мг в/м 8 мг в/м 30 мг в/м 1000 мг в/м 1000 мг в/в перед началом или в конце операции	100-200 мг в/м 16 мг в/м 60 мг в/м 1500-2000 мг в/м 4000 мг в/в
<u>Опиоид</u>	<u>После операции</u>	
Трамадол или Тримеперидин	50 - 100 мг в/м 10 - 20 мг п/к	200-400 мг в/м 40-60 мг п/к

Продолжительность применения наркотических анальгетиков для послеоперационного (посттравматического) обезболивания обычно не превышает 5-7 сут., после чего, по мере снижения интенсивности ОБС, следует переходить на менее мощный и более безопасный опиоид – трамадол, продолжая сочетать его с неопиоидными анальгетиками и постепенно сокращая дозы всех лекарственных средств.

Дополнительным средством при послеоперационном обезболивании, значительно повышающим анальгетический эффект наркотических и ненаркотических анальгетиков, может быть агонист альфа2-адренорецепторов – клонидин (0,1-0,15 мг/сут внутримышечно) центрального действия. Его назначение особенно показано для оптимизации послеоперационного обезболивания у пациентов с зависимостью от алкоголя и наркотиков, слабочувствительных к опиоидам, а так же при сопутствующей артериальной гипертензии (под контролем артериального давления). Клонидин противопоказан пациентам с гиповолемией и брадикардией.

При разных вариантах умеренного и сильного ОБС наряду с рассмотренными опиоидами могут быть применены также опиоидные агонисты-антагонисты: буторфанол 4-6 мг/сут или налбуфин 30-60 мг/сут в сочетании с неопиоидными анальгетиками.

4. При острой боли другого генеза (спастическая, ишемическая, воспалительная) главным патогенетическим средством обезболивания является соответствующий агент, устраняющий спазм, ишемию или оказывающий противовоспалительное действие: *атропин, платифиллин, дротаверин* при спазме гладкомышечных органов (почечная, печеночная, кишечная колики и др.), нитраты при стенокардии, нестероидные противовоспалительные средства при суставной, зубной и др. боли воспалительного происхождения. В тяжелых случаях этих видов ОБС терапию следует дополнять опиоидом. При этом необходимо иметь в виду, что у изнуренного болью пациента сильный наркотик после устранения боли может вызвать глубокую де-

прессию ЦНС с угнетением дыхания и гипоксией, особенно опасной для больных ИБС, старых и ослабленных пациентов.

Таблица 42 - Схема послеоперационного обезболивания при операциях высокой травматичности

Лекарственные средства	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в п/о периоде
<u>Неопиоидный анальгетик</u>	<u>За 1 ч до операции</u>	
Кетопрофен	50-100 мг в/м	200 мг в/м
или		
Лорноксикам	8 мг в/м	16-24 мг в/м
или		
Кеторолак	30 мг в/м	60 - 90 мг в/м
или		
Метамизол	1000 мг в/м	2000 мг в/м
и/или		
Парацетамол	1000 мг в/в перед началом или в конце операции	4000 мг в/в
<u>Антикининоген</u>	<u>Перед и во время операции</u>	
(апротинин 10 000 или др. в эквивалентной дозе)	50 000 АТрЕ в/в	30 000 АТрЕ в/в (в течение 2 суток)
<u>Наркотический анальгетик</u>	<u>После операции</u>	
Тримеперидин	20 мг п/к	100 мг п/к
или		
Морфин	10 мг п/к	30 мг п/к

Хронический болевой синдром.

2.1. Анальгетическая терапия (Таблица 43, Рисунок 19).

Таблица 43 - Обобщенные данные о силе и продолжительности анальгетического действия опиоидных ЛС по отношению к морфину (по Freye E., 1987 г, Осипова Н.А. и соавт., 1998 г., Штрибель Х.В., 2005 г.)

Лекарственные средства	Относительная сила действия	Продолжительность действия (ч)
Морфин (МСТ-континус) и другие формы	1,0 1,0	10-12 4
Трамадол таблетки ретард и другие формы	0,1 0,1	10-12 4-6
Дигидрокодеин (ДГК-континус)	0,2	10-12
Кодеин	0,1	4
Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин	0,2-0,3	4
Бупренорфин ТТС	30-40	72
Фентанил ТТС, инъекции	80-100 80-100	72 0,3

Приведенные в Таблице 43 данные позволяют при переходе с одного опиоида на другой определить ориентировочную дозу нового опиоида. Например, при неэффектив-

ности **трамадола** в суточной дозе 400 мг доза **морфина** должна составить порядка 40 мг/сут.

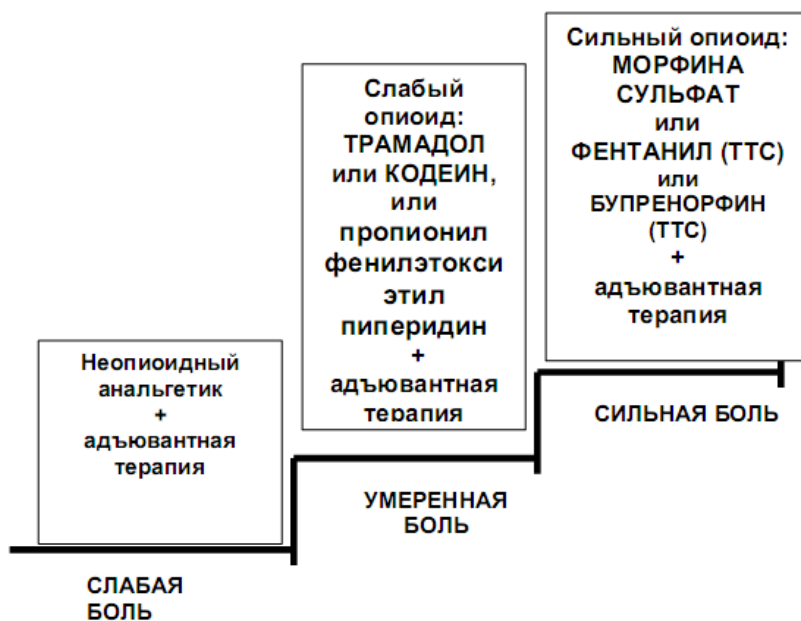


Рисунок 19 - Оптимальная схема фармакотерапии хронической раковой боли

Применение опиоидов начинается со 2-й ступени (умеренная боль)

Оптимальным анальгетиком 2-й ступени является слабый опиоид *трамадол* в одной из неинвазивных форм. Наиболее показано назначение таблеток-ретард 100 или 200 мг, обладающих длительным действием (10-12 ч). Титрование дозы облегчается путем предварительного назначения форм трамадола более короткого действия. Для этой цели могут быть применены капсулы (50 мг), инъекции (50 мг в 1 мл), длительность действия которых составляет 5-6 ч. При установлении начальной суточной анальгетической дозы трамадола не более 300 мг дальнейшая терапия может быть продолжена таблетками ретард. Если начальная доза, необходимая для достижения аналгезии, достигает 400 мг, следует сразу перейти на терапию одним из анальгетиков 3-й ступени. При начальной дозе трамадола 200 мг продолжительность эффективной терапии этим препаратом может составлять несколько месяцев. *Трамадол* не имеет опасных побочных реакций, хорошо переносится большинством пациентов. В начале терапии трамадол может вызывать преходящие сонливость, тошноту, иногда рвоту. Может потребоваться назначение противорвотных средств в течение 1-2 нед терапии, после чего это побочное действие прекращается. При неонкологических ХБС трамадол применяется аналогичным образом. Суточная доза составляет 400 мг.

Другим средством 2-й ступени является наркотический анальгетик *дигидрокодеин* в виде таблеток продленного действия (10-12 ч) в разовой дозе от 60 до 120 мг; максимальная суточная доза 240 мг. Возможно также назначение кодеина фосфата через рот в виде таблеток по 15 мг короткого действия (4 часа), что менее удобно. Частое побочное действие лекарственных средств на основе *кодеина* – запоры, требующие коррекции слабительными с начала терапии. Другие побочные эффекты аналогичны *трамадолу*.

При сильном ХБС и неэффективности ЛС 2-й ступени следует назначить один из опиоидных анальгетиков 3-й ступени: *морфин*, *фентанил* или *бупренорфин*.

Морфин является традиционным опиоидом при лечении онкологического ХБС. Целесообразно назначать в виде таблеток ретард *морфина сульфата* 10, 30, 60,

100 мг, прием которых осуществляется 2 раза в сутки (утром и перед сном) что удобно для пациентов. При неэффективности дозы дигидрокодеина 240 мг/сут или трамадола 400 мг /сут суточная доза морфина сульфата должна составлять не менее 40-60 мг; при дозе пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина 240 мг/сут - до 80 – 90 мг/сут в 2 приема.

При длительной терапии дозу морфина приходится постепенно увеличивать в связи с развивающейся толерантностью к наркотику, а также с усилением ХБС по мере прогрессирования онкологического процесса. Толерантность проявляется обычно на 3-й неделе терапии укорочением периодов анальгезии или снижением ее эффективности. В этих случаях при удовлетворительной переносимости лекарственного средства его разовую дозу повышают на 10-30 мг/сут.

Побочные реакции морфина (тошнота, рвота, сильная седация, дезориентация и др.) могут лимитировать назначение его в анальгетической дозе. В этих случаях по показаниям назначают соответствующие симптоматические средства, позволяющие продолжить терапию, либо (при очень сильных побочных реакциях) переходят на альтернативный мощный наркотический анальгетик – ТТС *фентанила*.

Фентанил трансдермальный – наиболее мощный опиоидный анальгетик, впервые созданный в виде системы для трансдермального введения в разном диапазоне доз: 12,5, 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. В настоящее время он широко применяется как альтернативный опиоид при лечении ХБС высокой интенсивности. ТТС представляет фактически универсальную лекарственную форму (пластырь с депо фентанила, наклеиваемый на неповрежденную кожу с минимальным волосным покровом) и может применяться у любых пациентов, в том числе неспособных принимать таблетки через рот. Анальгетический эффект ТТС мощнее и длительнее, чем оральных форм морфина продленного действия. Длительность анальгезии при аппликации на кожу пластыря с *фентанилом* составляет 72 ч, т.е. смена пластыря происходит 1 раз в 3 дня. Начальная доза *фентанила* назначается с учетом предшествующей терапии, ставшей неэффективной.

Действие *фентанила* трансдермального начинает проявляться через 10-12 час и продолжает нарастать к концу первых суток терапии. Титрование окончательной анальгетической дозы чаще всего занимает 6-9 дней, т.е. заканчивается после смены 2-3 пластырей. В дальнейшем спустя 3-4 недели может потребоваться увеличение дозы.

В процессе титрования дозы *фентанила*, до развития устойчивой анальгезии целесообразно временно использовать дополнительный анальгетик, например, ранее применявшийся *трамадол* или *кодеин*.

Инкурабельные онкологические пациенты с тяжелым ХБС оценивают Дюрогезик как наиболее эффективный и удобный вариант противоболевой терапии. *Фентанил* может вызывать те же побочные реакции, которые присущи морфину. Наиболее опасным из них является депрессия дыхания. При появлении у пациента затрудненного дыхания пластырь следует удалить и после нормализации дыхания использовать пластырь с дозой *фентанила* на одну ступень ниже.

Бупренорфин в виде ТТС может быть применен для лечения и сильного ХБС вместо *морфина* и *фентанила*, а так же может быть использован в малых дозах (35-52,5 мкг/ч) для терапии умеренной боли при непереносимости ЛС 2-й ступени (*трамадола*, *кодеина*).

Трансдермальная система *бупренорфина* в виде пластыря применяется аналогично *фентанилу* трансдермальному. Пластырь Транстек представлен в трех дозировках: 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Для пластыря, высвобождающего 35 мкг/ч бупренорфина, доза наркотика за 24 ч составит 0,8 мг (что эквивалентно 300 мг трамадола), для пластыря 52,5 мкг/ч – 1,2 мг, для пластыря 70 мкг/ч - 1,6 мг. Максимальная доза не должна превышать 2 пластыря по 70 мкг/ч, т.е 3,2 мг/сут. При этом исключается прием других опиоидов при переходе на терапию ТТС.

Длительность действия пластыря 72 ч.; смена производится 1 раз в 3 дня. В связи с постепенным (в течение суток) развитием анальгетического эффекта апплицированного пластыря пациентам рекомендуют в период титрования дозы дополнительный прием прежнего анальгетика до завершения подбора эффективной анальгетической дозы *бупренорфина*. При неэффективности обезболивающего эффекта 2 пластырей по 70 мкг/ч препарат отменяют и переходят на терапию морфином или *фентанилом* трансдермальным. При этом доза *морфина сульфата* составит не менее 120 мг/сут. Не следует переходить на бупренорфин после терапии морфином или фентанилом ввиду возможной дестабилизации анальгезии.

«Потолок» дозы бупренорфина 3-4 мг/сут, свыше которой анальгезия перестает нарастать, может лимитировать продолжение терапии ХБС этим опиоидом.

Лечение боли мощными опиоидами 3-й ступени у инкурабельного пациента продолжается столько, сколько требуется для облегчения его страданий. При лечении ХБС от умеренного до сильного возможно применение опиоидных агонистов-антагонистов – *буторфанола* или *налбуфина*.

Следует, однако, учитывать их антагонистические взаимоотношения с опиоидами 2-й (трамадол, кодеин) и 3-й (*бупренорфин*, *морфин*, *фентанил*) ступеней терапии и возможность ухудшения терапевтического эффекта при необходимости замены опиоидов одной группы на другую.

В связи с этим опиоиды класса агонистов-антагонистов рассматриваются не как основные, а как вспомогательные средства лечения ХБС. Они могут оказаться полезными в случае непереносимости пациентом опиоидных агонистов или при отсутствии последних.

Достоинством *налбуфина* и *буторфанола* являются их эффективность, сопоставимая с наркотическими ЛС, и принадлежность к сильнодействующим средствам, что делает их более доступными по сравнению с опиоидами-наркотиками. Начальные дозы *буторфанола* составляют: разовая 2 мг, суточная 6 мг подкожно, *налбуфина* соответственно 10 мг и 40 мг подкожно с постепенным увеличением. Побочные реакции этих ЛС менее опасны, чем у истинных опиоидов и чаще всего проявляются сонливостью, реже тошнотой, рвотой.

Буторфанол может вызвать дисфорию, дезориентацию. Тогда требуется снижение дозы или отмена ЛС. Недостатком обоих этих ЛС является отсутствие неинвазивных форм.

2.2. Адьювантные и симптоматические средства

2.2.1. Адьювантные средства разного механизма действия применяются при лечении ХБС для усиления и дополнения анальгетического эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков.

Глюкокортикоиды играют важную роль в лечении онкологического ХБС. Они оказывают противоотечное и противовоспалительное действие в очагах поражения, а также общетонизирующее действие, улучшают аппетит больного. Глюкокортикоиды высоко эффективны при боли, вызванной метастазами в мозге с перифокальным отеком мозговой ткани и вторичным повышением внутричерепного давления, сопровождающимся сильной головной болью. Они уменьшают отек, воспаление и боль при опухолях и метастазах в костях, компрессии или инфильтрации опухоли (метастазами) спинного мозга, нервов и сплетений (плечевого, лумбосакрального); при метастатическом поражении печени с растяжением ее капсулы, при опухолях малого таза и забрюшинного пространства, при лимфатическом отеке, опухолях дыхательных путей с явлениями стеноза, опухолевой инфильтрации мягких тканей, при торакальных опухолях с синдромом сдавления верхней полой вены.

Обычные начальные дозы глюкокортикоида в расчете на дексаметазон составляют 6-8 мг/сут., при поражении нервных сплетений они достигают 16 мг /сут, а при

сдавлении спинного мозга – 24 мг/сут через рот, с последующим снижением по достижении эффекта.

Лечение глюкокортикоидами (дексаметазон – средство выбора) в указанных выше начальных дозах (прием утром и в первой половине дня) продолжают в течение 3-4 дней, затем дозу постепенно снижают в течение 3-х недель, и прекращают терапию к концу месяца. Относительными противопоказаниями могут быть анамнез гастродуоденальной язвы, хронические инфекции (особенно туберкулез), выраженный остеопороз, тяжелый диабет.

Во избежание осложнений глюкокортикоиды не следует сочетать с НПВС.

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам, феназепам) назначают при сопутствующих ХБС страхе, тревоге, бессоннице, мышечных спазмах и других психосоматических проявлениях. Транквилизатор помогает улучшить психоэмоциональное состояние пациента, устранить тревогу, снизить реакцию на боль, улучшить сон. Доза транквилизатора подбирается индивидуально для предотвращения побочных явлений (сонливость, адинамия): диазепам 5-20 мг/сут, феназепам 1-2 мг/сут в 1-2 приема. При нарушении сна транквилизатор назначают только на ночь (в среднем 10 мг диазепама).

Антигистаминные средства – антагонисты гистаминовых H1-рецепторов (дифенгидрамин, хлорпирамин, клемастин и др.) назначают в обычных терапевтических дозах больным с ХБС для уменьшения боли и неприятных ощущений (болезненный зуд) при опухолевой инфильтрации, гиперемии, отеке кожи и для успокоения пациента.

Диуретики помогают снизить интенсивность боли, связанной с накоплением избытка жидкости в тканях и полостях организма (лимфовенозный стаз и отек конечностей, полисерозит, отек головного мозга) благодаря стимуляции диуреза. Во многих случаях диуретики целесообразно назначать в сочетании с глюкокортикоидами. *Фуросемид* следует применять короткими курсами (1-3 дня) во избежание системного водно-электролитного дефицита.

Средства лечения нейропатической боли (НПБ):

Антидепрессанты трициклические (амитриптилин) – ингибиторы обратного захвата норадреналина в центральных структурах мозга – применяются для лечения спонтанной НПБ жгучего и колющего характера, связанной с повреждением периферических или центральных нервов (инфильтрация и компрессия нервов, полинейропатия после лучевой или химиотерапии, после хирургического повреждения нервов).

Амитриптилин назначают в начальной дозе 10-25 мг/сут преимущественно перед сном, учитывая их седативное действие. В течение нескольких дней дозу постепенно повышают (максимально до 75-100 мг/сут) под контролем побочных реакций (возможны ортостатическая гипотензия, затрудненное мочеиспускание, запор, сухость во рту, редко – делирий, нарушение сердечного ритма). Этот препарат противопоказан пациентам с сопутствующей ишемической болезнью и аритмиями сердца.

Анальгетическое действие антидепрессанта проявляется через 2-4 дня. Наряду с облегчением боли у пациентов отмечается улучшение настроения. Длительность терапии может составлять несколько недель или месяцев.

Традиционные антиконвульсанты (карбамазепин,) назначают при НПБ, имеющей характер пароксизмов, прострелов при компрессии или инфильтрации нервов, при полинейропатиях.

Механизм действия антиконвульсантов связан с торможением проведения болевой импульсации по периферическим и сегментарным нейронам за счет активации ГАМК.

Начальная доза карбамазепина составляет 100 мг. Дозу ступенчато повышают с интервалом несколько дней максимально до 800мг/сут. Этот препарат применяется при НПБ разного в том числе неонкологического генеза (диабетическая нейропатия,

невралгия тройничного нерва и др.), а также у онкологических пациентов с нейропатическими расстройствами. Побочные реакции – сонливость, атаксия. Карбамазепин вызывает самоиндукцию ферментов печени (рост показателей ферментов АЛТ, АСТ), что может приводить к повышению его собственного метаболизма и снижению эффекта. При длительной терапии возможна лейкопения, усиление супрессии функции костного мозга, вызванной химиотерапией.

Наиболее эффективными современными средствами лечения НПБ являются антиконвульсанты последнего поколения – *габапентин* и *прегабалин*.

Габапентин – представляет собой аналог естественного тормозного нейротрансмиттера ЦНС – ГАМК. Это ЛС, относящийся к группе антиконвульсантов и отличающийся от рассмотренных выше ЛС этой группы особой эффективностью при НПБ. Механизмы антинейропатического действия габапентина связаны с торможением тока ионов Ca^{++} по нейрональным кальциевым каналам, сопровождающимся уменьшением продукции глутамата и его повреждающего действия на нейроны, лежащего в основе проявлений нейропатии. *Габапентин* также активизирует синтез ГАМК. Лекарственное средство не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде. Подавляет тяжелые проявления НПБ (гипералгезию, аллодинию, патологический зуд и другие сенсорные расстройства), не устраняемые опиоидными анальгетиками; особенно эффективен при периферическом воспалении, сопровождающемся перевозбуждением нервных окончаний и всеми симптомами НПБ. В этих случаях эффективность обезболивания повышается при сочетании *габапентина* с одним из НПВС. При тяжелом нейропатическом ХБС *габапентин* сочетают с опиоидным анальгетиком. Препарат дает хороший эффект при НПБ, связанной с постгерпетической невралгией, токсической полинейропатией, опухолевым процессом.

Начальная доза *габапентина* для взрослых составляет 300 мг. Дозу постепенно повышают с учетом эффекта и переносимости ЛС. Суточная эффективная доза может составлять 600-1800-2400 (максимально 3600) мг.

Возможные побочные эффекты: сонливость, головокружение, атаксия, гипестезия, тошнота (рвота), запор или учащенный стул, сухость во рту, фарингит, конъюнктивит и др. При их появлении следует уменьшить дозу нейронтин. С осторожностью назначают лекарственное средство пациентам со сниженной функцией почек.

Прегабалин является мощным антиконвульсантом самого последнего поколения, аналогичным габапентину, но с еще более активным тормозным действием на каналы Ca^{++} . Отличительной чертой является более высокая биодоступность – 90% (у *габапентина* 60%), с линейными параметрами фармакокинетики, что оказывает клинически значимое противоболевое действие уже к 3-м суткам от начала терапии. Лекарственное средство не метаболизируется в организме, при нарушении функции печени коррекции дозы не требуется. Следует учитывать, что плазменный клиренс прегабалина снижается при нарушении функции почек и у пациентов старшей возрастной группы.

Хорошая переносимость позволяет сократить длительность титрования дозы до 3 (редко 7) дней. Взрослым для терапии НПБ *прегабалин* назначают в начальной дозе 75 мг 2 раза в сут., через 3 сут. разовую дозу повышают вдвое (150 мг дважды в сутки). При необходимости усиления эффекта к 7-м суткам лечения возможно увеличение дозы до максимальной – 600 мг (в 2-3 приема). При прекращении лечения дозу уменьшают постепенно в течение недели и отменяют.

Как *габапентин*, так и *прегабалин* подавляют тяжелые проявления нейропатической боли (аллодиния, гипералгезия и др.), вызванные постгерпетической невралгией, токсической полинейропатией, опухолевым процессом, причем *прегабалин* эффективен даже у пациентов с длительным анамнезом нейропатических расстройств (год

и более), резистентных к поликомпонентной терапии другими антинейропатическими средствами.

Наиболее частые побочные реакции прегабалина - сонливость, головокружение, атаксия, сухость во рту, как правило, уменьшаются или полностью нивелируются после стабилизации дозы (через 3-7 дней). Пациентам со сниженной функцией почек лекарственное средство назначают из расчета клиренса мочевины по схеме, представленной в инструкции.

Антинейропатическое действие могут также проявлять **агонисты адренергических α_2 -рецепторов** (клонидин), назначаемые в обычных терапевтических дозах, а также средства, обладающие свойствами **антагонистов рецепторов глутамата** - *ламотриджин* в диапазоне доз от 25 до 200 мг/сут внутрь и *тизанидин* 12-36 мг/сут.

2.2.2. Симптоматические средства

Симптоматические средства часто приходится применять в процессе терапии ХБС, особенно у онкологических пациентов, для коррекции побочных реакций анальгетиков, а также неприятных симптомов, связанных с основным заболеванием (тошнота, рвота, запоры, анорексия и др.).

При терапии ХБС с использованием НПВС или значительных доз глюкокортикоидного лекарственного средства могут возникать показания к назначению **средств противоязвенной профилактики** (антагонист гистаминовых H_2 -рецепторов или блокатор протонной помпы), особенно у пациентов с анамнезом язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Наиболее часто назначение симптоматических средств требуется при опиоидной терапии ХБС.

Противорвотные средства назначают для устранения тошноты и рвоты, связанной с побочным действием опиоидов или основным заболеванием. Наиболее доступным антиэметиком является *метоклопрамид*, уменьшающий возбудимость рвотных центров и оказывающий регулирующее действие на моторику ЖКТ. Его назначают в виде таблеток по 10 мг 3-5 раз в день до еды. В случаях упорной рвоты более эффективен нейролептик с мощным центральным антиэметическим действием – *галоперидол*, который принимают по 0,3-0,5 мг внутрь 2-3 раза в день. *Галоперидол* в сочетании с наркотическим анальгетиком, транквилизатором или снотворным может усиливать угнетающее влияние этих средств на сознание. *Галоперидол*, обладающий центральными адренолитическими свойствами, может способствовать развитию артериальной гипотензии, особенно у пациентов в состоянии гиповолемии.

Длительность назначения **антиэметиков** на фоне опиоидной терапии обычно не превышает 2 нед., поскольку к этому времени развивается толерантность к рвотному эффекту опиоидов.

Наиболее мощными из современных противорвотных средств, применяемых в онкологии, являются средства, содержащие ондансетрон и тропisetрон, обладающие способностью блокировать серотониновые 5HT₃-рецепторы, ответственные за рвотный рефлекс. Необходимость в этих ЛС при опиоидной терапии возникает редко, их применяют по специальным схемам, в основном для лечения тошноты и рвоты, связанных с токсическим действием химиотерапии.

Возможные осложнения, их профилактика и купирование

Осложнения, связанные с применением любых анальгетических средств, возникают в связи с нарушением правил их применения: превышение рекомендуемых доз, недоучет индивидуальных противопоказаний к назначению конкретного анальгетика (например НПВС или *метамизол* при заболевании почек с нарушением их функции, парацетамола при нарушении функции печени и др.). В редких случаях осложнения могут быть следствием индивидуальной непереносимости назначенного по всем правилам анальгетика (например, неукротимая рвота в ответ на

опиодный анальгетик, анафилактическая реакция после введения какого либо из неопиодных анальгетиков).

При назначении длительной терапии НПВС или препаратами на основе метамизола во избежание поражения почек следует рекомендовать пациентам прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л/сут) и наблюдение за объемом выделяемой мочи (при его снижении обратиться к врачу). Для своевременного выявления нефротоксического действия указанных средств при их постоянном применении общий анализ мочи и исследование креатинина и мочевины крови следует назначать не реже чем 1 раз в месяц, а при признаках снижения диуреза немедленно. При появлении на фоне терапии НПВС симптомов гастропатии необходимо назначение пациенту гастродуоденоскопии для выявления возможного эрозирования или язвы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

Это осложнение при терапии НПВС может протекать бессимптомно и иногда приводит к кровотечению из язвы или перфорации органа. Пациентам, длительно получающим НПВС, для профилактики этих осложнений целесообразно назначать щадящую диету, *альмагель*, а склонным к гиперсекреции одновременный прием противоязвенных средств (антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или блокаторов протонной помпы). Длительная терапия лекарственными средствами *парацетамола* требует ежемесячного контроля биохимических показателей функции печени.

Уменьшить вероятность осложнений неопиодной терапии болевых синдромов можно, используя такие тактические приемы, как периодическая замена анальгетика одного класса на другой (*парацетамол* на НПВС или *метамизол* и наоборот), сочетанное использование двух анальгетиков в сниженных дозах (*парацетамол* плюс НПВС или *метамизол*) или назначение одного из комбинированных препаратов, включающих небольшие дозы опиоида и парацетамола: *парацетамол + трамадол*; *парацетамол+кодеин+кофеин*.

При лечении наркотическими анальгетиками наиболее опасна глубокая депрессия ЦНС с угнетением дыхания. Это может произойти при превышении необходимой больному дозы и при так называемой относительной передозировке. Последняя может проявиться угнетением сознания и дыхания даже при введении больному обычной терапевтической дозы наркотика, если перед этим он длительно испытывал сильную боль и находился в состоянии утомления.

Такая опасность существует и у ослабленных или старых пациентов, которым доза наркотика должна подбираться особенно тщательно. При лечении ХБС у пациента в домашних условиях родственники должны быть об этом информированы врачом, назначившим терапию.

В случае развития такого осложнения следует немедленно активизировать пациента командами «откройте глаза, дышите!», а при неэффективности применить вспомогательную или искусственную вентиляцию легких, ввести опиодный антагонист *налоксон* 0,4 мг внутримышечно или внутривенно.

Другие побочные реакции наркотических анальгетиков также могут явиться причиной нарушений, требующих медицинского вмешательства или отмены наркотика. Таковы задержка мочи, связанная со спазмом сфинктера мочевого пузыря (может потребовать катетеризации пузыря), упорная рвота (при неэффективности назначенных противорвотных средств производят замену наркотика на другой), психическая дезориентация, галлюцинации (заменяют наркотик другим).

При назначении опиодного агониста-антагониста буторфанола необходимо иметь в виду его стимулирующее действие на кровообращение (повышение АД в большом и особенно в малом круге). Это ЛС опасно применять у пациентов ишемической болезнью сердца, с артериальной гипертензией, при явлениях перегрузки малого круга кровообращения.

Глава 8

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов дыхания

Клинико-фармакологическая характеристика антибронхообструктивных и базисных противовоспалительных лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – самые распространённые обструктивные заболевания респираторной системы. В настоящее время ХОБЛ встречается более чем у 5% взрослого населения и занимает 4-е место в структуре причин смерти в мире. Ежегодно от этого заболевания умирает 2,74 млн. человек. Распространённость БА в разных странах мира варьирует от 1 до 18%. Отмечается неуклонный рост заболеваемости БА, особенно среди детей. По данным ВОЗ, летальность от БА составляет 250 тыс. человек в год.

В основе патогенеза БА и ХОБЛ лежит хроническое воспаление дыхательных путей (ДП), приводящее к бронхиальной обструкции. Механизмы развития воспаления при БА и ХОБЛ различны, поэтому стратегии применения бронхолитических и противовоспалительных ЛС для лечения этих заболеваний существенно отличаются.

ЛС для лечения БА и ХОБЛ подразделяются на 2 типа:

1. для купирования острого бронхоспазма;
2. для длительного приема (базисные противовоспалительные ЛС).

Для купирования острого бронхоспазма применяются быстродействующие β_2 -адреномиметики, М-холиноблокаторы короткого действия и, в некоторых случаях, эуфиллин внутривенно.

К базисным ЛС для лечения БА относятся: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС); β_2 -адреномиметики длительного действия (только в комбинации с ИГКС); антилейкотриеновые ЛС; теofilлин (в комбинации с другими базисными противовоспалительными средствами).

Базисные ЛС для лечения ХОБЛ: М-холиноблокаторы длительного действия; β_2 -адреномиметики длительного действия; ИГКС (только в комбинации с β_2 -адреномиметиками длительного действия); ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа (рофлумаил); теofilлин.

Клинико-фармакологическая характеристика бронхолитических лекарственных средств

В обычных условиях тонус мышц бронхов поддерживается за счет холинергических нервов, возбуждение которых приводит к бронхоспастическому эффекту. Симпатическая иннервация бронхов отсутствует. Однако в бронхах имеются неиннервируемые β_2 -адренорецепторы, на которые действует циркулирующий адреналин и вводимые извне адренотропные вещества. Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к бронходилатации.

Бронхолитики – ЛС, расширяющие бронхи. К бронхолитикам относятся: β_2 -агонисты; М-холиноблокаторы и метилксантины.

β_2 -агонисты

Классификация β_2 -агонистов

короткого действия

- сальбутамол
- фенотерол

длительного действия

- салметерол
- формотерол
- индакатерол

- вилантерол

Механизм действия β_2 -агонистов. Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы, образующей комплекс с G-протеином, под воздействием которого повышается содержание внутриклеточного циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ). Последнее приводит к активации протеинкиназы А, которая фосфорилирует некоторые внутриклеточные белки, в том числе киназы легких цепей миозина. В результате затрудняется взаимодействие сократительных белков актина и миозина и происходит расслабление гладкой мускулатуры бронхов.

β_2 -агонисты короткого действия (КДБА)

Сальбутамол – «золотой стандарт» в ряду β_2 -агонистов короткого действия. **Фенотерол** по селективности к β_2 -адренорецепторам бронхов значительно не отличается от сальбутамола, но обладает более высокой частотой побочных кардиоваскулярных реакций, что может быть объяснено большей эффективной дозой и, отчасти, более быстрой системной абсорбцией. При ингаляционном применении эффект КДБА наступает через 3-5 минут. Продолжительность действия – до 4-6 часов.

Показания к применению КДБА:

- купирование приступов БА;
- бронхит с бронхообструкцией.

Формы выпуска:

- дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ);
- растворы для ингаляций с помощью небулайзера;
- растворы для парентерального введения;
- таблетки, сироп для приема внутрь.

Выбор способа применения КДБА. Наиболее эффективным путем введения β_2 -агонистов при бронхобструкции признан ингаляционный. Он обеспечивает непосредственную доставку ЛС к органу-мишени, быстрое действие бронходилататора и минимизацию побочных реакций (ПР).

При применении ДАИ для купирования приступа бронхоспазма, может применяться одна ингаляция в качестве однократной минимальной стартовой дозы. При необходимости доза может быть увеличена до 2-х ингаляций. Для предотвращения бронхоспазма, вызванного воздействием аллергена или физической нагрузкой, рекомендуемая доза составляет 2 ингаляции за 10-15 мин до воздействия провоцирующего фактора. Максимальная суточная доза не должна превышать 8 ингаляций (2 ингаляции 4 раза в сутки).

Прием β_2 -агонистов внутрь в некоторой степени увеличивает продолжительность действия ЛС. Однако необходимость использовать значительно более высокие дозы (почти в 20 раз больше, чем при ингаляционном применении) способствует появлению ПР, связанных со стимуляцией α - и β_1 -адренорецепторов. Кроме того, была выявлена и более низкая терапевтическая эффективность этих форм.

Частое (ежедневное) или растущее использование короткодействующих β_2 -агонистов при хронических обструктивных заболеваниях дыхательных путей (БА, ХОБЛ) указывает на недостаточную эффективность базисной (противовоспалительной) терапии.

Последствия интенсивного использования КДБА:

- десенситизация рецептора (2 недели);
- снижение числа рецепторов на поверхности клетки (*«down»-регуляция*);
- блок синтеза новых β -адренорецепторов.

Глюкокортикостероиды (ГКС) обладают перmissiveм действием: т.е. способствуют образованию новых адренорецепторов, а также восстанавливают чувствительность имеющихся.

Побочные реакции КДБА:

- тахикардия;
- тремор скелетных мышц;
- головная боль;
- гипокалиемия;
- реакции гиперчувствительности.

Длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА)

Ингаляционные формы:

сальметерол

- бронхолитический эффект наступает медленно (10-20 мин);
- продолжительность действия 12 ч;

формотерол

- эффект наступает быстро (3-5 мин.);
- продолжительность действия 12 ч;

индакатерол, вилантерол

- эффект наступает быстро (5-15 мин.);
- продолжительность действия 24 ч;

олодатерол

- эффект наступает через 10-20 мин;
- продолжительность действия 24 ч.

Сальметерол, относящийся к классу салигенинов, был создан на основе салбутамола. Его пролонгированный эффект был достигнут в результате удлинения липофильного «хвоста». Вследствие очень высокой липофильности, сальметерол быстро проникает в мембраны клеток ДП, и эти мембраны выполняют функцию депо для ЛС. Данный эффект снижает скорость поступления сальметерола к гладким мышцам и функциональным β_2 -рецепторам. В связи с медленно наступающим действием, сальметерол не применяется для купирования приступов БА.

Формотерол (*Фортискс, Ормота*) был синтезирован на основе фенилэтанолamina и изначально использовался перорально, позже было обнаружено, что он обладает длительным эффектом при ингаляционном пути введения. Формотерол, по сравнению с сальметеролом, обладает много меньшей липофильностью, поэтому значительная доля молекул ЛС остается в водной фазе и более быстро проходит через стенку ДП к β_2 -рецепторам гладких мышц, что ведет к быстрому развитию бронхорасширяющего эффекта. Может применяться для купирования приступа БА.

Индакатерол (*Омбрез бризхалер*) был создан из модифицированной гидрофильной головной группы молекулы формотерола, обеспечивающей его высокую внутреннюю активность, и липофильного хвоста – более ригидного, компактного и короткого по сравнению с сальметеролом. Это позволило оптимизировать гидро- и липофильные свойства молекулы и обеспечить, с одной стороны, большую длительность действия, а с другой – его быстрое начало.

Вилантерол и **олодатерол** по селективности к β_2 -адренорецепторам превосходят формотерол, индакатерол и салбутамол. Мета-анализ различных ДДБА (Donohue et al., 2017) выявил отсутствие достоверных различий между олодатеролом и вилантеролом по всем оцениваемым критериям, однако в группе вилантерола было отмечено более выраженное благоприятное влияние на функцию легких (ОФВ₁).

ДДБА могут применяться в фиксированных комбинациях с ИГКС:

- будесонид + формотерол / *Симбикорт турбухалер*
- беклометазон + формотерол / *Фостер*
- мометазона фуорат + формотерол / *Зенхейл*
- флутиказона пропионат + сальметерол / *Серетид, Тевакомб, ЭирфлюзалФорспиро, Салмерикс*
- флутиказона фуорат + вилантерол / *Релвар Эллипта*

Показания для назначения ДДБА:

- бронхиальная астма
 - в комбинации с ИГКС;
 - быстродействующие ДДБА (формотерол) для купирования приступов удушья.
- ХОБЛ
 - как альтернатива длительнодействующим антихолинергическим средствам либо в комбинации с ними.

ДДБА не применяются в качестве монотерапии в лечении БА, т.к. нет убедительных доказательств противовоспалительного действия и имеются данные на не-большом числе пациентов о возможном увеличении риска внезапной смерти при использовании монотерапии салметеролом (Nelson H.S. et al., 2006).

Побочные реакции ДДБА аналогичны таковым β_2 -агонистов короткого действия.

Лекарственные взаимодействия. β_2 -агонисты должны с особым вниманием назначаться при одновременном приеме ингибиторов МАО, трициклических антидепрессантов или других ЛС, способных удлинять интервал QT, поскольку это может потенцировать эффект адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему (повышается риск развития желудочковых аритмий). β_2 -агонисты и β -адреноблокаторы могут взаимно подавлять эффекты друг друга при одновременном назначении. β -адреноблокаторы могут не только препятствовать фармакологическому действию β_2 -агонистов, но и способны вызывать тяжелый бронхоспазм у пациентов с БА.

М-холиноблокаторы

Различают M_1 , M_2 и M_3 подтипы М-холинорецепторов (ХР). M_1 -ХР расположены в парасимпатических ганглиях, их активация способствует переходу возбуждения с первого на второй нейрон. M_2 -ХР находятся в парасимпатических постганглионарных волокнах. Они задействованы в механизме обратной регуляции парасимпатического тонуса. При активации M_2 -ХР прекращается высвобождение ацетилхолина, а при блокаде, соответственно – увеличивается и просвет бронхов сужается. M_3 -ХР расположены на поверхности гладкомышечных клеток бронхов, их активация приводит к повышению тонуса бронхов. Таким образом, действие на M_2 -рецепторы противоположно M_1 и M_3 .

Классификация М-холиноблокаторов

ингаляционные

короткого действия

- ипратропия бромид
- длительного действия*
- аклидиния бромид
- тиотропия бромид
- гликопиррония бромид
- умеклидиния бромид

М-холиноблокаторы короткого действия

Ипратропия бромид – короткодействующий неизбирательный М-холиноблокатор; блокирует разные подтипы (M_1 - M_3) ХР в дыхательных путях. Как четвертичное аммониевое соединение, ипратропий мало растворим в липидах, в связи с чем обладает очень низкой системной биодоступностью. Начало действия у ипратропия более медленное, чем у салбутамола, но действует он дольше (Таблица 44). Чувствительность М-ХР не ослабевает с возрастом, что позволяет использовать М-холиноблокаторы у пожилых пациентов. Ипратропия бромид снижает продукцию бронхиальной слизи, но не увеличивает ее вязкость.

Применяется ипратропия бромид только по требованию – для купирования острого бронхоспазма. Одновременное использование короткодействующих бронходилататоров

таторов с различным механизмом действия (фенотерол+ипратропий) повышает эффективность и снижает риск ПР в сравнении с монотерапией.

Длительнодействующие антихолинергические средства (ДДАХ)

ДДАХ обладают преимущественной селективностью к М₁- и М₃-ХР. За счет медленной диссоциации с М₁- и М₃-ХР они оказывают пролонгированное действие: **тиотропия бромид** (*Спирива*), **умеклидиния бромид** (*Инкруз Эллипта*), **гликопиррония бромид** (*Сибри Бризхалер*) назначаются 1 раз в сутки; **аклидиния бромид** (*Бретарис Дженуэйр*) – 2 раза в сутки. ДДАХ не применяются для купирования острого приступа бронхоспазма.

Тиотропия бромид (*Спирива*) выпускается в форме порошкового ингалятора ХандиХалер и ингалятора Респимат. Ингалятор Респимат выделяет действующее вещество в виде аэрозольного облака, имеющего низкую скорость, и обеспечивает высокий уровень депонирования ЛС в легких (>50%), что снижает необходимую суточную дозу тиотропия при использовании *Спирива Респимат* (5 мкг по сравнению с 18 мкг в ингаляторе Ханди Халер).

ДДАХ могут применяться в фиксированных комбинациях с ДДБА:

- вилантерол + умеклидиния бромид / *Аноро Эллипта* (22+55 мкг)
- олодатерол + тиотропия бромид / *Спиолто Респимат* (5+5 мкг)
- индакатерол + гликопиррония бромид / *Ультибро Бризхалер* (110+50 мкг)

Применение ДДАХ: базисная терапия ХОБЛ и БА.

Побочные реакции при применении ингаляционных М-холиноблокаторов встречаются относительно редко. Типичные ПР включают сухость и горечь во рту, ухудшение течения глаукомы, нарушение мочеиспускания (при аденоме простаты).

Таблица 44 - Ингаляционные М-холиноблокаторы

ЛС	Разовая доза (ДАИ, ПИ*, Респимат**), мкг	Разовая доза (небулайзер), мг	Начало действия, мин	Длительность действия, часы
Ипратропиум	20	0,25-0,5 (1-2 мл)	5-30	4-8
Фенотерол/ Ипратропиум	50/20	1,0/0,5 (2 мл)	5-15	6-8
Тиотропиум	18*; 2,5**		30-60	24 и более

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ – порошковый ингалятор.

Метилксантины

Классификация метилксантинов

- теofilлин: формы с пролонгированным высвобождением – *Теонэк*, *Теотард*, *Теофил СР*
- эуфиллин (водорастворимая форма – этилендиамин теофиллина) таблетки короткого действия и раствор для внутривенного введения

Механизм действия:

- блокада постсинаптических аденозиновых рецепторов бронхов;
- блокада фермента фосфодиэстеразы (ФДЭ)

Механизм бронхолитического действия теофиллина состоит в неселективном ингибировании всех 5 типов ФДЭ, в том числе адениловой (III и IV типы) и гуаниловой (V тип). В результате ингибирования ФДЭ III типа увеличивается концентрация цАМФ в миофибриллах, происходит внутриклеточное перераспределение ионов кальция со снижением их концентрации в цитозоле и захватом митохондриями. При ингибировании ФДЭ IV типа подавляются функции тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов. Значительное ингибирование ФДЭ развивается при высокой концентрации теофиллина в

плазме крови (около 100 мкг/мл). При обычной дозировке активность ФДЭ подавляется только на 20%.

Предполагается, что действие теофиллина не ограничивается только подавлением ФДЭ и может быть также обусловлено его способностью препятствовать бронхоконстрикторному действию эндогенного аденозина за счет блокады аденозиновых рецепторов. Блокада этих рецепторов развивается при терапевтических концентрациях теофиллина в плазме крови (10-30 мкг/мл), а это меньше, чем требуется для блокады ФДЭ. Имеет значение и угнетение теофиллином транспорта кальция через «медленные» каналы клеточных мембран и уменьшение его выхода из внутриклеточных депо.

Кроме бронхолитического эффекта, теофиллин оказывает слабое противовоспалительное действие, расслабляет гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, стимулирует функцию ЦНС, усиливает диурез, стимулирует секрецию желудка, подавляет сократительную активность матки, тормозит агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика теофиллина характеризуется межиндивидуальными различиями и наличием ряда лекарственных взаимодействий, влияющих на концентрацию в сыворотке крови (Таблица 45). Теофиллин имеет узкую терапевтическую широту и способен приводить к явлениям токсичности, что требует контроля концентрации теофиллина в крови и коррекции дозы во время лечения.

Применение: в базисной терапии ХОБЛ и БА.

Наиболее распространенные **побочные реакции**: расстройства ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), повышенный диурез, признаки стимуляции центральной нервной системы (головная боль, нервозность, нарушение сна, судороги, тремор) и нарушения ритма сердца.

Таблица 45 - Факторы, влияющие на скорость выведения теофиллина

Ускоренное выведение	Замедленное выведение
<ul style="list-style-type: none"> • Активное и пассивное курение • Диета с высоким содержанием белков и низким – углеводов • Муковисцидоз • Тиреотоксикоз • Фенобарбитал • Фенитоин • Рифампицин • Карбамазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • Легочное сердце • Застойная сердечная недостаточность • Заболевания печени • Шок или другие критические состояния • Пневмония • ХОБЛ • Гипотиреоз • ОРВИ • Алкоголизм • Диета с низким содержанием белков • Возраст старше 60 лет • Лихорадочные состояния • Макролидные антибиотики • Фуросемид • Ципрофлоксацин • Контрацептивы

Клинико-фармакологическая характеристика ингаляционных глюкокортикостероидов

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются сильнодействующими синтетическими ГКС. Подавляют пролиферацию тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Уменьшают продукцию медиаторов воспаления и других биологически активных веществ и оказывают противовоспалительное действие на слизистую оболочку ДП.

Свойства ИГКС:

- высокая липофильность (позволяет ГКС проникнуть внутрь клетки);
 - селективность и высокое сродство к рецепторам;
 - низкая биодоступность;
 - высокая скорость метаболизма до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень.
 - Показания для назначения ИГКС:
 - БА;
 - ХОБЛ (в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия).
- Современные ингаляционные ГКС представлены в таблице 46.

Таблица 46 - Ингаляционные ГКС

МНН	Торговые названия	Форма выпуска
Беклометазона дипропионат	Беклометазон, Беклазон	ДАИ, ПИ 50, 100, 250 мкг/доза
Флутиказона пропионат	Фликсотид, Селефлу	ДАИ, ПИ 50, 125, 250 мкг/доза; суспензия для ингаляций 0,5 мг/2 мл небулы
Будесонид	Пульмикорт, Будесонид-интели	ДАИ, ПИ 50, 100, 200 мкг/доза; суспензия для ингаляций дозированной 0,25 мг/мл
Мометазона фуорат	Асманекс	ПИ 200, 400 мкг/доза
Циклесонид	Альвеско	ДАИ 40, 80, 160 мкг/доза

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ – порошковый ингалятор.

Считается, что все ИГКС в эквивалентных дозах обладают приблизительно одинаковой эффективностью (сравнительные эквипотентные суточные дозы ИГКС см. «Принципы современной фармакотерапии бронхиальной астмы»). Однако исследования последних лет показали, что в реализации противовоспалительного действия ИГКС важную роль играют фармакокинетические/фармакодинамические свойства ИГКС (Таблица 47), а также устройства по их доставке в дыхательные пути.

Таблица 47 - Фармакокинетические свойства ИГКС

ИГКС	Пероральная биодоступность, %	Связывание с белками, %	Клиренс, л/ч	Объем распределения, л	Время полужизни, ч
Беклометазона дипропионат	15	87	230	20	0,1
Беклометазона-17-монопропионат	26	Нет данных	120	424	2,7
Будесонид	11	88	84	183	2,8
Циклесонид	<1	39	152	207	0,4
Дезциклесонид	<1	99	396	1190	3,6-5,1
Флутиказона пропионат	<1	90	69	318	14,4
Мометазона фуорат	<1	98	53,5	332	4,5

Системная активность топических стероидов обусловлена их фракцией, поступающей в кровоток. Она складывается из количества, которое оседает в полости рта, проглатывается и всасывается в кишечнике, а также из той части, которая всасывается в кровь из легких.

Эффективность действия ИГКС в значительной степени зависит от сродства к рецепторам: чем выше сродство, тем меньшая концентрация ЛС нужна для получения терапевтического эффекта. Среди существующих ИГКС наиболее высокой аффинностью и селективностью к ГКС рецептору обладает флутиказона фуорат. Высоким сродством характеризуются также беклометазона-17-монопропионат, дезциклесонид, флутиказона пропионат и мометазона фуорат.

Флутиказона фуорат (ФФ) – это синтетический трифторированный ГКС с наиболее высокой аффинностью и селективностью к ГКС рецептору среди всех существующих ЛС этой группы. Он представляет собой комбинацию молекулы флутиказона и 17- α фуоратного эфира, которые обеспечивают его основные свойства. Хотя ФФ структурно похож на флутиказона пропионат (ФП), они различаются химическими и фармакологическими свойствами. ФФ и ФП инактивируются ферментом СУР3А4 системы Р450 с преобразованием 17b-фторметилтиоэфирной группы и получением в итоге различных неактивных метаболитов. Интенсивный печеночный метаболизм и высокий уровень связывания с белками плазмы (>99%) объясняют низкую биодоступность ФФ при ингаляционном введении. Особенностью ФФ является его высокая тропность к легочной ткани. Он характеризуется высокой внутриклеточной аккумуляцией и низкой скоростью выхода из клетки. Флутиказона фуорат входит в состав фиксированной комбинации с вилантеролом (*Релвар Эллипта*).

Беклометазона дипропионат (БДП) и циклесонид являются пролекарствами и ингалируются в фармакологически неактивной форме, превращаясь в активные метаболиты под влиянием эстераз эпителиальных клеток легких: беклометазона-17-монопропионат (17-БМП) и дезциклесонид, причем в 17-БМП конвертируется 95% БДП, а в дезциклесонид превращается 100% циклесонида. Преимущественная локализация эстераз в легких приводит к очень незначительной активации этих молекул в ротоглотке и уменьшает риск развития местных побочных реакций ИГКС.

К числу факторов, определяющих эффективность ИГКС относятся системы их доставки в ДП. В качестве последних используются дозированные ингаляторы (ДИ), ДИ со спейсером, порошковые ингаляторы, небулайзеры (см. «Ингаляционный путь введения лекарственных средств»). Появление устройств, производящих экстрамелкодисперсные аэрозоли, имеющие средний аэродинамический диаметр частиц <2 мкм, позволило уменьшить эквивалентную дозу ЛС, увеличив при этом долю ЛС, попадающего в мелкие ДП. Примером таких ЛС являются циклесонид (*Альвеско*) и комбинация БДП с формотеролом (*Фостер*).

Побочные реакции ИГКС:

- местные
- ротоглоточный кандидоз (реже – кандидоз пищевода);
- дисфония;
- кашель, бронхоспазм;
- пневмония (при ХОБЛ);
- системные (при длительном использовании высоких доз):
- снижение минеральной плотности костей у взрослых;
- катаракта у пациентов старшего возраста;
- краткосрочное замедление роста у детей;
- повышение риска истончения кожи и ее легкой ранимости.

Клинико-фармакологическая характеристика ингибиторов фосфодиэстеразы-4.

Роль фосфодиэстеразы-4 в воспалении при ХОБЛ. Несмотря на сложность и многогранность воспаления при ХОБЛ, в нем присутствуют ключевые звенья. Одним из этих звеньев является фосфодиэстераза (ФДЭ) 4-го типа – фермент, регулирующий метаболизм цАМФ в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму – АМФ.

Ингибиторы ФДЭ-4 тормозят разрушение цАМФ и способствуют поддержанию высоких внутриклеточных уровней цАМФ, что снижает активность провоспалительных функций клеток (Рисунок 20).

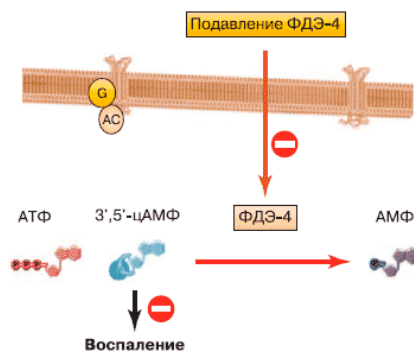
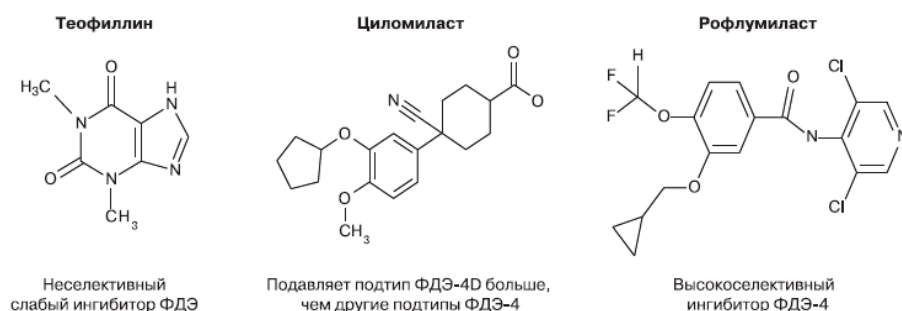


Рисунок 20 - Роль ФДЭ-4 в воспалении при ХОБЛ

Хотя семейство ФДЭ состоит из 11 изоформ, ФДЭ-4 является цАМФ-специфической и преобладающей изоформой, которая экспрессируется иммунными и провоспалительными клетками. ФДЭ-4 является основным регулятором метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных клетках, вовлеченных в хроническое воспаление при ХОБЛ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4. Способность ингибировать ФДЭ нашли в свое время у применяемого с 1930-х годов теофиллина (Рисунок 21). Применение неселективных ингибиторов, подобных теофиллину, ограничено большим числом лекарственных взаимодействий и узким диапазоном терапевтических доз, что приводит к частым ПР со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, теофиллин, будучи слабым и неселективным ингибитором фосфодиэстераз, не способен оказывать влияние на ФДЭ-4 в своих терапевтических концентрациях.



потребуется применение рофлумапта в течение нескольких недель. Имеются данные клинических исследований о длительности приема рофлумапта до одного года.

Результаты крупных клинических исследований (M2-111, M2-112, M2-124, M2-125) свидетельствуют о большом потенциале рофлумапта как первого представителя принципиально нового класса ЛС, нацеленных на лечение специфичного для ХОБЛ воспаления. Анализ совокупных результатов показал, что наибольшая эффективность рофлумапта отмечается у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ с клиническими проявлениями хронического бронхита. Эта эффективность подтверждается улучшением легочной функции, а также уменьшением частоты обострений при добавлении рофлумапта к поддерживающей терапии бронходилататорами длительного действия и ИГКС.

Рофлумапт может приводить к развитию ПР, типичными среди которых являются желудочно-кишечные нарушения и головная боль, а также снижение массы тела.

Клинико-фармакологическая характеристика антилейкотриеновых ЛС см. «Клинико-фармакологическая характеристика противоаллергических лекарственных средств».

Принципы современной фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, связанными с аномалиями дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызванными длительной экспозицией вредных частиц или газов.

Основным документом, в котором рассматриваются известные в настоящее время аспекты заболевания, является Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких (Global initiative for Obstructive Lung Disease – GOLD). Она была создана в 1997 г. совместно Национальным институтом сердца, легких и крови, Национальным институтом здоровья США и ВОЗ. Доклады рабочей группы экспертов GOLD издаются при необходимости ежегодно, однако значительные изменения претерпевают лишь раз в несколько лет по мере накопления значительного количества новой информации, которую надо учитывать в клинической практике. Последний пересмотр GOLD опубликован в 2019 г.

Факторы риска ХОБЛ:

- курение табака;
- производственные загрязнения;
- загрязнение атмосферы;
- частые респираторные инфекции в детстве;
- низкая масса тела при рождении;
- недостаточность альфа-1-антитрипсина;
- отягощенный семейный анамнез.

В развитии ХОБЛ играют роль как генетические факторы, так и факторы воздействия внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. В развивающихся странах важным фактором риска является воздействие дыма от сгорания топлива, которое используется для обогрева жилых помещений или приготовления пищи. Другими значимыми факторами внешней среды являются профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. Врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина (аутосомно-рецессивное моногенное заболевание) связано с развитием ХОБЛ менее чем в 1% случаев.

В основе **патогенеза** ХОБЛ лежит воспалительная реакция нейтрофильного типа, которая ведет вначале к частично обратимому, а в дальнейшем необратимому нарушению бронхиальной проходимости и ограничению скорости воздушного потока. Заболевание отличается неуклонно прогрессирующим характером. Усугубляет течение ХОБЛ

присоединение осложнений, таких как кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и др.

Основные **симптомы** ХОБЛ – это одышка при физической нагрузке, снижение переносимости физических нагрузок и хронический кашель. Преимущественно развитие болезни в возрасте старше 40 лет. Обследование на предмет ХОБЛ необходимо лицам с факторами риска в анамнезе, а также с одышкой, хроническим кашлем или продукцией мокроты.

Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии. Диагностическим критерием является значение отношения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронходилататора, равное $< 0,70$.

Для оценки симптомов ХОБЛ рекомендованы такие валидизированные вопросники, как САТ (COPD Assessment Test) или ССQ (Clinical COPD Questionnaire). Для оценки одышки применяют модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета mMRC (Modified British Medical Research Council questionnaire).

Классификация тяжести бронхиальной обструкции (GOLD) у пациентов с ОФВ₁/ФЖЕЛ $< 70\%$ через 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола

- Стадия 1: ОФВ₁ $\geq 80\%$
- Стадия 2: ОФВ₁ 50-79%
- Стадия 3: ОФВ₁ 30-49%
- Стадия 4: ОФВ₁ $< 30\%$

В последних редакциях GOLD ограничивается значение спирометрических показателей в выборе тактики лечения.

Для оценки симптомов/риска обострений применяется схема ABCD.

- Группа А: редкие обострения (≤ 1 в год без госпитализаций), легкие симптомы (САТ < 10 , ССQ < 1 , mMRC < 2).
- Группа В: редкие обострения, выраженные симптомы (САТ ≥ 10 , ССQ ≥ 1 , mMRC ≥ 2).
- Группа С: частые обострения (≥ 2 или ≥ 1 госпитализация в год), легкие симптомы.
- Группа D: частые обострения, выраженные симптомы.

Комплексная оценка состояния пациента с ХОБЛ основывается на степени выраженности симптомов, риске развития обострений в будущем, тяжести бронхообструкции по данным спирометрии, а также идентификации сопутствующих заболеваний.

Течение ХОБЛ может прерываться периодами острого ухудшения респираторных симптомов (обострение заболевания). Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью. Частое развитие обострений приводит к длительному ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение. Более того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов.

Цели лечения ХОБЛ можно разделить на 4 основные группы:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни;
- уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений;
- замедление прогрессирования заболевания;
- снижение летальности.

Фармакологические методы лечения включают в основном бронходилататоры; комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих

бронходилататоров (ДДБД); метилксантины; системные ГКС; ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (Таблица 48). Другое фармакологическое лечение – вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции; антибактериальные ЛС; муколитические средства. Режим лечения подбирается индивидуально с учетом выраженности симптомов, частоты и тяжести обострений, наличия сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и др.), при этом всем пациентам показаны бронхолитики длительного действия в режиме монотерапии или в комбинации.

Таблица 48 - Лекарственные формы и дозы ЛС, применяемых при ХОБЛ

ЛС		Ингалятор, мкг	Р-р для небу- лайзера, мг/мл	Для прие- ма внутрь	Амп. для инъек- ций, мг	Длитель- ность действия, ч
МНН	торговые на- звания					
β₂-агонисты						
<i>Короткодействующие</i>						
Фенотерол	Berotec	100-200 (ДАИ)	1	0,05% (сироп)		4-6
Сальбутамол (альбутерол)	Ventolin	100, 200 (ДАИ и ПИ)	5	5 мг (таб.) 0,024% (сироп)	0,1; 0,5	4-6
<i>Длительнодействующие</i>						
Формотерол	Atimos, Fortix	4,5-12 (ДАИ и ПИ)	0,01**			12
Индакатерол	Onbrez Breezhaler	75-300 (ПИ)				24
Олодатерол	Striverdi Respimat	5 (МТ)				24
Салметерол	Serevent	25; 50 (ДАИ и ПИ)				12
Тулобутерол	Tooburol patch			2 мг (ТТС)		24
Антихолинергические средства						
<i>Короткодействующие</i>						
Ипратропия бромид	Atrovent, Пульмовент	20; 40 (ДАИ)	0,25- 0,5			6-8
<i>Длительнодействующие</i>						
Аклидиния бромид	Bretaris Genuair	322 (ПИ)				12
Гликопирро- ния бромид	Sibri Breezhaler	44 (ПИ)				24
Тиотропия бромид	Spiriva	18 (ПИ), 5 (МТ)				24
Умеклидиния бромид	Incruse Ellihta	62,5 (ПИ)				24
<i>Комбинация короткодействующих β₂-агонистов и антихолинергических средств в одном ингаляторе</i>						
Фенотерол/ ипратропий	Berodual, Пульмовент Комби	50/20 (ДАИ)	0,5/0,2 5			6-8
Сальбутамол/ ипратропий	Combivent Respimat	100/20 (МТ)				6-8

Комбинация длительнодействующих β_2-агонистов и антихолинергических средств в одном ингаляторе						
Формотерол/ аклидиний	Duaklir Genuair	12/340 (ПИ)				12
Индакатерол/ гликопирро- ний	Ultibro Breezhaler	85/43 (ПИ)				24
Олодатерол/ тиотропий	Spiolto Respimat	2,5/2,5 (МТ)				24
Вилантерол/ умеклидиний	Anoro Ellipta	22/55 (ПИ)				24
Метилксантины						
Аминофил- лин				150 мг (таб.)	240	Варьи- рует, до 24
Теofilлин (медленного высвобожде- ния)				100-600 мг (таб.)		Варьи- рует, до 24
Ингаляционные ГКС						
Беклометазон	Clenil, Beclazone Eco	50-400 (ДАИ и ПИ)	0,2-0,4			
Будесонид	Pulmicort Turbuhaler, Budesonide- Inteli	100, 200, 400 (ДАИ и ПИ)	0,20; 0,25; 0,5			
Флутиказона пропионат	Flixotide, Се- лефлу	50-500 (ДАИ и ПИ)	1,0			
Комбинация длительнодействующих β_2-агонистов и ГКС в одном ингаляторе						
Формотерол/ беклометазон	Foster	6/100 (ДАИ)				
Формотерол/ будесонид	Symbicort Turbuhaler	4,5/160; 9/320 (ПИ)				
Формотерол/ мометазон	Zenhale	5/100, 5/200 (ДАИ)				
Салметерол/ Флутиказона пропионат	Seretid	50/100, 250, 500 (ПИ); 25/50, 125, 250 (ДАИ)				
Салметерол/ Флутиказона фуорат	Relvar Ellipta	22/92, 184 (ПИ)				
Системные ГКС						
Преднизолон				5-60 мг (таб.)		
Метилпред- низолон				4, 8, 16 мг (таб.)		
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4						
Рофлумиласт	Daxas			500 мкг (таб.)		24

Примечания: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ПИ – порошковый ингалятор; МТ – ингалятор «мягкого тумана» (soft mist).

Бронходилататоры

Наиболее часто при ХОБЛ используются ингаляционные М-холиноблокаторы и β_2 -агонисты. Оба этих фармакологических класса включают коротко действующие (продолжительность эффекта 3-6 ч) и длительно действующие (продолжительность эффекта 12-24 ч) средства. Для всех имеющихся бронходилататоров в терапевтическом диапазоне доз зависимость доза-эффект является относительно плоской; это означает, что небольшое повышение дозы (например, вдвое) не приведет к существенному усилению бронходилатации. Побочные реакции (ПР) обычно являются дозозависимыми. Короткодействующие бронходилататоры применяются по потребности, длительнодействующие – регулярно для лечения и профилактики симптомов.

Антихолинергические средства

Действие короткодействующего антихолинергического средства (КДАХ) – ипратропия – обычно несколько более продолжительное (до 6-8 ч), по сравнению с коротко действующими β_2 -агонистами (3-6 ч), но развивается медленнее. Эффект длительно действующих антихолинергических средств (ДДАХ) продолжается около 12 ч (аклидиний) или 24 ч (гликопирроний, тиотропий, умеклидиний).

Наибольшей доказательной базой среди ДДАХ обладает тиотропий. Тиотропий селективно блокирует M_3 -холинорецепторы бронхов, увеличивает легочную функцию, облегчает симптомы, улучшает качество жизни и снижает риск обострений ХОБЛ.

Аклидиний и гликопирроний улучшают легочную функцию и качество жизни и уменьшают потребность в средствах для неотложной терапии. Бронходилатирующее действие аклидиния и гликопиррония развивается быстрее, чем у тиотропия. В исследованиях продолжительностью до 1 года аклидиний, гликопирроний и умеклидиний уменьшали риск обострений ХОБЛ, но долгосрочные исследования продолжительностью более 1 года, аналогичные исследованиям тиотропия, до настоящего времени не проводились.

Ингаляционные антихолинергические средства, как правило, отличаются хорошей переносимостью, и ПР при их применении возникают относительно редко. Типичные ПР (сухость во рту, нечеткость зрения, ринит, запор, тошнота) обусловлены блокадой мускариновых рецепторов. Другие возможные ПР включают аритмии, задержку мочи/обструкцию мочевых путей, повышение внутриглазного давления, приступ закрытоугольной глаукомы.

Высказано подозрение о том, что КДАХ вызывают ПР со стороны сердечно-сосудистой системы. Применительно к ДДАХ аналогичные достоверные сообщения о повышении частоты ПР со стороны сердца отсутствуют. В 4-летнем исследовании UPLIFT пациенты, получавшие тиотропий, перенесли достоверно меньше сердечно-сосудистых событий, и общая летальность среди этих пациентов была меньше, чем в группе плацебо. В исследовании TIOSPIR (средняя продолжительность лечения 2,3 года) тиотропий в ингаляторе Респимат доказал высокую безопасность при отсутствии различий с тиотропием в порошковом ингаляторе в отношении летальности, серьезных ПР со стороны сердца и обострений ХОБЛ.

β_2 -агонисты

Продолжительность бронходилатирующего эффекта короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) обычно составляет от 3 до 6 ч. Эффект длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) сохраняется в течение 12 ч (формотерол, салметерол) или 24 ч (индакатерол, олодатерол, вилантерол). Бронходилатирующее действие формотерола, индакатерола, вилантерола начинается раньше (в течение 5 мин), чем действие салметерола (в течение 20 мин).

По влиянию на функцию легких и одышку индакатерол, олодатерол и вилантерол, по крайней мере, не уступают формотеролу или салметеролу и тиотропию. По

влиянию на риск среднетяжелых/тяжелых обострений ДДБА индакатерол и салметерол уступают тиотропию.

В целом, β_2 -агонисты характеризуются хорошей переносимостью. Типичные ПР включают тремор и тахикардию. Возможны головная боль, мышечные спазмы, повышение концентрации глюкозы и снижение концентрации калия в крови.

Предположительно, активация β -адренорецепторов сердца под действием β_2 -агонистов может вызывать ишемию, сердечную недостаточность, аритмии, а также повышать риск внезапной смерти. Однако в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ХОБЛ не было получено никаких данных, указывающих на увеличение частоты аритмий, сердечно-сосудистой или общей летальности при применении β_2 -агонистов. В то же время, установлена возможность повышения риска тяжелых аритмий. Поэтому следует внимательно оценивать пользу использования ДДБА в лечении пациентов с тяжелой сердечной патологией.

При ХОБЛ, в отличие от бронхиальной астмы, ДДБА могут применяться в виде монотерапии (без ИГКС), поскольку они не повышают летальность у больных ХОБЛ.

Комбинации бронходилататоров

Возможно комбинирование бронходилататоров с разными механизмами действия и/или продолжительностью действия, при этом может достигаться лучший бронходилатационный эффект. Например, комбинация КДАХ с КДБА или ДДБА улучшает функцию легких в большей степени, чем любой из компонентов. КДБА или ДДБА можно назначать в комбинации с ДДАХ, если монотерапия ДДАХ не обеспечивает достаточного облегчения симптомов.

Для лечения ХОБЛ одобрены фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА с продолжительностью действия 24 ч: гликопирроний/индакатерол, тиотропий/олодатерол, умеклидиний/вилантерол. Эти комбинации показали преимущество перед плацебо и своими монокомпонентами по влиянию на функцию легких, одышку и качество жизни, а также не уступали им по безопасности. При сравнении с монотерапией тиотропием комбинации ДДАХ/ДДБА показали лучшее действие на легочную функцию, в том числе и легочную гиперинфляцию, качество жизни и одышку.

Комбинация ДДАХ/ДДБА индакатерол/гликопирроний в исследовании FLAME уменьшала риск среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ более эффективно, чем комбинация ИГКС/ДДБА (флутиказона пропионат/салметерол) у больных ХОБЛ с ОФВ₁ 25-60% от должного и отсутствием высокой эозинофилии крови. При этом комбинации ДДАХ/ДДБА пока не продемонстрировали преимуществ перед монотерапией тиотропием по влиянию на риск тяжелых обострений ХОБЛ.

ИГКС и комбинации ИГКС/ДДБА

ИГКС при ХОБЛ назначаются только в дополнение к проводимой терапии длительно действующими бронхолитиками. ИГКС в составе двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) терапии могут быть назначены в случаях, когда на фоне проводимой терапии ДДБА возникают повторные обострения (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации), особенно, если имеются указания на наличие у пациента бронхиальной астмы, или повышенное содержание эозинофилов в мокроте или в крови (вне обострения).

Тройная терапия изучалась в исследованиях, где добавление комбинации ИГКС/ДДБА к лечению тиотропием приводило к улучшению легочной функции, качества жизни и дополнительному уменьшению частоты обострений, особенно тяжелых. Тем не менее, тройная терапия требует дополнительного изучения в более длительных исследованиях.

Теофиллин

Теофиллин улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры. Влияние теофиллина на легочную функцию и

симптомы при ХОБЛ менее выражены, чем у ДДБА формотерола и салметерола. Низкие дозы теофиллина (100 мг 2 р/сут) статистически значимо уменьшают обострения ХОБЛ, но не улучшают легочную функцию, как можно судить по спирометрическим параметрам после назначения бронходилататора.

Теофиллин имеет узкий терапевтический диапазон концентраций и способен приводить к явлениям токсичности. Наиболее распространенные ПР включают тошноту, рвоту, диарею, повышенный диурез, признаки стимуляции центральной нервной системы (головная боль, нервозность, тревожность) и нарушения ритма сердца. По этой причине теофиллин широко не применяется и рекомендован для лечения ХОБЛ только в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами.

Рофлумиласт

Рофлумиласт уменьшает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с ОФВ₁ < 50% от должного, с бронхитическим фенотипом и с частыми обострениями, несмотря на применение бронхолитиков длительного действия. При этом влияние рофлумиласта на качество жизни и симптомы выражено слабо. Рофлумиласт не является бронходилататором, хотя во время длительного лечения у пациентов, получающих салметерол или тиотропий, рофлумиласт дополнительно увеличивает ОФВ₁ на 50-80 мл.

Пероральные ГКС

Высокая доза пероральных ГКС (равная ≥ 30 мг перорального преднизолона в сутки) улучшает легочную функцию в ближайшей перспективе, однако данные о пользе длительного применения пероральных ГКС в низкой или средней и высоких дозах отсутствуют и напротив, повышается риск ПР. Одной из самых важных ПР применительно к ХОБЛ является стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и дыхательная недостаточность у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ.

Антибактериальные средства

Недавно проведенный мета-анализ 6 исследований продолжительностью от 3 до 12 месяцев показал, что длительное лечение макролидами (эритромицин, кларитромицин и азитромицин) приводило к уменьшению частоты обострений ХОБЛ на 37% по сравнению с плацебо. Дополнительно на 21% сократились случаи госпитализации. Широкое использование макролидов ограничивается риском роста резистентности к ним бактерий и ПР (снижение слуха, кардиотоксичность).

Мукоактивные средства

Регулярное использование муколитиков (ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин) при ХОБЛ изучали в нескольких исследованиях, в которых были получены противоречивые результаты. Нет сомнений в том, что муколитики уменьшают риск обострений ХОБЛ, но они не улучшают легочную функцию и не вызывают значимых ПР.

Начальная терапия по группам ХОБЛ (GOLD, 2019)

- Группа А: холинолитик или β_2 -агонист короткого или длительного действия.
- Группа В: холинолитик или β_2 -агонист длительного действия.
- Группа С: холинолитик длительного действия.
- Группа D: холинолитик длительного действия + β_2 -агонист (выраженные симптомы), ИГКС + β_2 -агонист длительного действия (эозинофилия > 300/мкл), рофлумиласт (ОФВ₁ < 50%), макролид (курильщик).

Выбор ингалятора

Значительная часть пациентов допускают ошибки при использовании ингаляторов, поэтому в начале лечения следует учить пациентов правильному применению ингалятора и затем контролировать их применение.

У пациентов с тяжелой ХОБЛ при использовании порошковых ингаляторов инспираторный поток не всегда оказывается достаточным. В этих случаях предпочтение отдается дозированным аэрозольным ингаляторам (в т.ч. со спейсером) или ингалятору

Респимат, который медленно выделяет водный аэрозоль, благодаря чему у пациентов не возникает таких проблем с координацией вдоха в процессе ингаляции, как в случае ДАИ.

Поддерживающее лечение ХОБЛ (GOLD, 2019)

- Отказ от курения: психотерапия; средства для лечения никотиновой зависимости – никотин-заместительная терапия (пластырь, назальный спрей, оральный ингалятор, жевательная резинка, пастилка), Н-холиномиметики (варениклин), антидепрессанты (бупропион). Противопоказаниями для никотин-заместительной терапии считается недавно перенесенный инфаркт или инсульт. Предполагается, что никотин-заместительная терапия может быть начата по истечении 2 нед. после острого коронарного синдрома. Эффективность и безопасность электронных сигарет как средства отказа от курения в настоящее время не установлены.
- Бронходилататоры длительного действия: холинолитики (предпочтительнее), β_2 -агонисты, теофиллин.
- Ингаляционные кортикостероиды (не монотерапия): снижают частоту обострений при ОФВ₁ <50%, увеличивают риск пневмонии, не влияют на прогрессирование и смертность.
- Рофлумиласт: снижает частоту обострений при комбинированном лечении.
- Муколитики.
- Макролиды: азитромицин 250 мг/сут. или 500 мг 3 раза в нед., эритромицин 500 мг 2 раза в течение 1-3 лет.
- Длительная малопоточная кислородотерапия >15 ч/сут.
- Реабилитация (при ОФВ₁ <50%): контроль кашля, тренировка дыхательных мышц, физические нагрузки, психотерапия, антидепрессанты, роллаторы.
- Вакцинация против гриппа.
- Вакцинация против пневмококка (пациенты ≥ 65 лет или при выраженной коморбидности у пациентов <65 лет).
- Регулярные физические нагрузки.

Влияние фенотипа ХОБЛ на выбор фармакотерапии

Следует отметить, что для ХОБЛ характерна значительная гетерогенность клинической картины и прогрессирования заболевания. В настоящее время хорошо известны 2 классических фенотипа пациентов с ХОБЛ – эмфизематозный с преобладанием одышки и бронхитический с продуктивным кашлем и рецидивирующими респираторными инфекциями. Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями клинически определяют при наличии двух и более обострений за прошедший год. В ходе 3-летнего наблюдательного исследования ECLIPSE, в котором приняли участие 2138 пациентов с ХОБЛ, была не только подтверждена прямая корреляция частоты обострений с тяжестью бронхообструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа пациента ХОБЛ с частыми обострениями. По данным разных авторов, от 23 до 38% пациентов с ХОБЛ имеют бронхиальную астму. К маркерам фенотипа ХОБЛ в сочетании с астмой относят эозинофилию мокроты, довольно хороший ответ на терапию ГКС, высокую концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе, положительный тест на обратимость бронхообструкции.

Фенотипирование пациентов с ХОБЛ дает возможность выявить группы пациентов со сходными прогностическими, клиническими и иными характеристиками, что позволяет выбрать наилучшую тактику лечения. Так, у пациентов с бронхитическим фенотипом, в отличие от пациентов с эмфизематозным фенотипом, отмечен значимый прирост ОФВ₁ и уменьшение выраженности одышки на фоне комбинированной терапии ИГКС и ДДБА. Доказано, что у больных ХОБЛ с эозинофилией мокроты (фенотип сочетания с астмой) применение ГКС позволяет достичь хороших результатов в отно-

шении улучшения функции легких, что оправдывает более раннее их назначение этой категории пациентов. Ярким примером высокой эффективности фенотип-ориентированной терапии может служить рофлумиласт, который показан, прежде всего, пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ (бронхитический фенотип) и частыми обострениями в анамнезе. N-ацетилцистеин и карбоцистеин используются при бронхитическом фенотипе ХОБЛ (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях (особенно если не проводится терапия ИГКС).

Фармакотерапия обострений ХОБЛ

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные загрязнители, однако причины примерно 20-30% случаев обострений установить не удастся. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Исследования, включавшие пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показали, что у них могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и синегнойная палочка. Риновирусы являются одной из наиболее частых причин острых респираторных вирусных инфекций, и могут быть значимой причиной обострений ХОБЛ. Замечено, что обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы.

Классификация тяжести обострений (GOLD)

Легкое:

- нет дыхательной недостаточности;
- частота дыхания 20-30/мин;
- гипоксемия корригируется кислородом через маску (FiO_2 28-35%).

Лечение: короткодействующие бронходилататоры.

Умеренное:

- острая дыхательная недостаточность;
- частота дыхания >30 /мин;
- вспомогательная мускулатура;
- гипоксемия корригируется кислородом через маску (FiO_2 25-30%);
- повышение PaCO_2 , 50-60 мм рт. ст.

Лечение: короткодействующие бронходилататоры + антибиотики и/или кортикостероиды.

Тяжелое:

- жизнеугрожающая дыхательная недостаточность;
- частота дыхания >30 /мин;
- вспомогательная мускулатура;
- изменение психики;
- гипоксемия не корригируется кислородом через маску или требуется $\text{FiO}_2 >40\%$;
- повышение $\text{PaCO}_2 >60$ мм рт. ст.;
- ацидоз ($\text{pH} \leq 7,25$).

Лечение: госпитализация.

Лечение обострения ХОБЛ

- Кислород, неинвазивная/инвазивная механическая вентиляция легких.
- Бронходилататоры: β_2 -агонисты, холинолитики (ингалятор, небулайзер).
- Кортикостероиды пероральные (преднизолон 30-40 мг, метилпреднизолон) или ингаляционные (будесонид через небулайзер) 5-7 сут.
- Антибиотики (гнойная, обильная мокрота, механическая вентиляция): амоксициллин/клавуланат, макролиды 5-7 сут.
- Муколитики: ацетилцистеин, амброксол.

Ингаляционные бронходилататоры

Назначение ингаляционных бронходилататоров является одним из основных звеньев терапии обострения ХОБЛ. Пациентам с обострением ХОБЛ назначают либо быстро действующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол), либо быстро действующие антихолинергические средства (ипратропий). Эффективность β_2 -агонистов и ипратропия при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом β_2 -агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических средств – высокая безопасность и хорошая переносимость.

Глюкокортикостероиды

По данным клинических исследований, посвященным обострениям ХОБЛ, потребовавшим госпитализации пациентов в стационар, системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ₁) и уменьшают гипоксемию, а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в стационаре. Обычно рекомендуется курс терапии пероральным преднизолоном в дозе 30-40 мг/сут в течение 5-7 дней. Согласно недавно полученным данным пациенты с обострением ХОБЛ и эозинофилией крови >2% имеют наилучший ответ на системные ГКС. Более безопасной альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ являются ингаляционные, особенно небулизированные ГКС.

Антибактериальная терапия

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ (<50%), то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений. Современные руководства рекомендуют назначать антибактериальные средства пациентам с наиболее тяжелыми обострениями ХОБЛ при наличии усиления одышки, увеличения объема и степени гнойности мокроты. Также антибиотики рекомендовано назначать пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких. Использование биомаркеров, таких как С-реактивный белок, помогает улучшить диагностику и подходы к лечению пациентов с обострением ХОБЛ.

Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения ОФВ₁, частые обострения, сопутствующие заболевания, предшествующая антибактериальная терапия).

При легких и среднетяжелых обострениях ХОБЛ, без факторов риска, рекомендовано назначение амоксициллина, современных макролидов (кларитромицин), цефалоспоринов III поколения. В качестве средств 1-й линии для пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ и с факторами риска рекомендованы либо амоксициллин/клавуланат, либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин или моксифлоксацин). При высоком риске инфекции *P.aeruginosa* – ципрофлоксацин и другие средства с антисинегнойной активностью.

Другие лечебные мероприятия в зависимости от состояния пациента предусматривают поддержание должного водного баланса; применение антикоагулянтов; лечение сопутствующих заболеваний; коррекцию питания. На протяжении всего лечения должны быть максимально усилены ограничительные меры против активного курения табака.

Принципы современной фармакотерапии бронхиальной астмы

В 1993 году под началом ВОЗ и Института сердца, легких и крови США была создана международная программа «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA), объединившая экспертов в данной области со всего мира. Цели программы – обобщение накопленных материалов, касающихся всех аспектов бронхиальной астмы (БА); разработка плана и стратегии лечения этого заболевания, уменьшение случаев инвалидности и смертности. Доклады рабочей группы экспертов

GINA издаются по мере накопления новой информации, которую надо учитывать в клинической практике. В 2019 году опубликован очередной пересмотр GINA.

Согласно определению, приведенному в GINA, БА представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией ДП. Бронхиальная обструкция при БА обр- тима частично или полностью, спонтанно или под влиянием лечения.

Факторы, влияющие на развитие и проявления БА

- **Внутренние факторы:**

- генетическая предрасположенность;
- пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков, в подростковом и взрослом – у женщин);
- ожирение.

- **Факторы окружающей среды:**

- аллергены
 - *внутри помещения:* клещи домашней пыли, шерсть и эпидермис домашних животных, аллергены таракана, грибковые аллергены;
 - *вне помещения:* пыльца растений, грибковые аллергены;
- инфекционные агенты (преимущественно вирусные);
- профессиональные факторы;
- аэрополлютанты
 - *внешние:* озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др.;
 - *внутри жилища:* табачный дым (активное и пассивное курение);
- диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов в виде фруктов и овощей и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты в составе жирных сортов рыбы).

Фенотипы БА

Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике.

Аллергическая БА: наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве, связан с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление ДП. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ИГКС.

Неаллергическая БА: встречается у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления ДП у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не отвечать на терапию ИГКС.

БА с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно женщин, астма развивается впервые уже во взрослом возрасте. Эти пациенты чаще не имеют аллергии и, как правило, требуют более высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к терапии ГКС.

БА с фиксированной обструкцией ДП: некоторые пациенты с длительным анамнезом БА развивают фиксированную обструкцию ДП, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

БА с ожирением: пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, несмотря на относительно нетяжелую обструкцию и мало выраженное воспаление в ДП.

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА), может предложить набор диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию и направленные методы профилактики.

Диагноз БА устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клинико-функционального обследования с подтверждением обструкции ДП, ее обратимости и вариабельности, специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и/или определение специфического IgE в сыворотке крови) и исключения других заболеваний. Обратимость бронхиальной обструкции оценивается в тесте с бронхолитиком по приросту ОФВ₁ более 12% и 200 мл. Для выявления посленагрузочного бронхоспазма используется 6-минутный протокол нагрузки бегом. Бронхоконстрикторные тесты с метахолином имеют диагностическое значение в некоторых сомнительных случаях. Пикфлоуметрия (определение пиковой скорости выдоха, ПСВ) – метод диагностики и контроля за течением БА. Измеряются утренние и вечерние показатели ПСВ, суточная вариабельность ПСВ.

Цели терапии БА

- Достижение и поддержание хорошего контроля симптомов БА в течение длительного времени. «**Контроль астмы**» означает устранение проявлений заболевания, т.е. отражает эффективность терапии.
- Минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции ДП и побочных реакций терапии.

Критерии контроля БА (GINA)

Критерии контроля: дневные симптомы >2/нед, сальбутамол >2/нед, ночные симптомы, ограничение активности.

- Контролируемая: нет критериев.
- Частично контролируемая: 1-2 критерия.
- Неконтролируемая: 3-4 критерия.

Увеличение потребности в ЛС неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, ночные симптомы, ограничение физической активности указывают на утрату контроля над астмой и необходимость пересмотра терапии. При оценке контроля БА могут использоваться специализированные вопросники (с-АСТ тест у детей с 4 до 11 лет, АСТ-тест у детей от 12 лет и взрослых, вопросник по контролю над астмой ACQ-5).

Обратимые факторы риска обострения БА

- Неконтролируемые симптомы астмы.
- Высокие дозы сальбутамола (смертность повышена если >200 доз в мес.).
- Неадекватная доза кортикостероидов: плохая приверженность, неадекватная техника ингаляции.
- Низкий ОФВ₁: <60%.
- Выраженные психические расстройства или социальноэкономические проблемы.
- Экспозиция курения, аллергенов.
- Коморбидность: ожирение, риносинусит, пищевая аллергия.
- Эозинофилия в мокроте или крови.
- Беременность.

Терапия БА базируется на цикле из 3 последовательных действий: оценка симптомов; назначение терапии; оценка ответа на терапию. Лечение подразумевает не только фармакотерапию, но и модификацию поддающихся изменению факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также нефармакологические стратегии.

Поддерживающее лечение БА

- Устранение аллергенов, триггеров.

- Отказ от курения.
- Снижение массы тела.
- Дыхательные упражнения.
- Регулярные физические нагрузки.
- Контроль депрессии, тревоги, стресса.
- Специфическая иммунотерапия.
- Вакцинация против пневмококка, гриппа (тяжелая астма, пожилые).
- Противовоспалительные ЛС: кортикостероиды, антилейкотриеновые ЛС (зафирлукаст, монтелукаст), анти-IgE (омализумаб), анти-IL5 (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб).
- Бронходилататоры длительного действия: β 2-агонисты (сальметерол, формотерол, вилантерол), холинолитики.
- Бронхиальная термoplastика.

Основным принципом лечения БА является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и снижении объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска.

Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности. Выбор объема терапии, соответствующего той или иной ступени, зависит от выраженности клинических проявлений БА.

Если лечение неэффективно или ответ на него недостаточен, необходимо проверить технику ингаляции, соблюдение назначений, уточнить диагноз и оценить сопутствующие заболевания; только после соблюдения этих условий следует повышать объем терапии (переход на ступень вверх).

Начальная доза ИГКС выбирается согласно тяжести заболевания (Таблица 49). По достижении и поддержании контроля БА, по крайней мере на протяжении 3-х месяцев, дозы ИГКС титруются до самой низкой дозы, при которой сохраняется эффективный контроль БА.

Снижение дозы ИГКС (переход на ступень вниз) должно быть медленным в связи с возможностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца, примерно от 25% до 50%.

Обучение пациента и контроль над факторами окружающей среды являются важными составляющими эффективной терапии.

Впервые в стратегии GINA пересмотра 2019 г. в качестве предпочтительной терапии для купирования симптомов при БА любой степени тяжести рекомендуется фиксированная комбинация ИГКС/формотерол. Режим единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования симптомов зарегистрирован для фиксированных комбинаций будесонид/формотерол в виде ДПИ у пациентов старше 12-ти лет (*Симбикорт Турбухалер*) и беклометазон/формотерол в виде ДАИ у пациентов старше 18-ти лет (*Фостер*).

Ступенчатая терапия БА, взрослые и подростки старше 12 лет (GINA 2019)

Ступень 1. Предназначена для пациентов с симптомами <два раза в месяц и без факторов риска обострений

Низкие дозы ИГКС/формотерол по потребности*

Альтернатива: низкие дозы ИГКС, ингалируемые каждый раз при применении КДБА**

Ступень 2

В качестве поддерживающей терапии низкие дозы ИГКС ИЛИ низкие дозы ИГКС/формотерол по потребности*

Альтернатива: антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) ИЛИ низкие дозы ИГКС, ингалируемые каждый раз при применении КДБА**

По потребности низкие дозы ИГКС/формотерол^{##}; альтернатива – КДБА

Ступень 3

В качестве поддерживающей терапии низкие дозы ИГКС/ДДБА

Альтернатива: средние дозы ИГКС ИЛИ низкие дозы ИГКС + АЛТР[#].

По потребности низкие дозы ИГКС/формотерол^{##}; альтернатива – КДБА

Ступень 4

В качестве поддерживающей терапии средние дозы ИГКС/ДДБА

Альтернатива: высокие дозы ИГКС, добавление тиотропия или добавление АЛТР[#]

По потребности низкие дозы ИГКС/формотерол^{##}; альтернатива – КДБА

Ступень 5

В качестве поддерживающей терапии высокие дозы ИГКС/ДДБА

Направление для углубленной диагностики (оценка фенотипа) ± дополнительная терапия: тиотропий, анти-IgE, анти-IL5 / 5R, анти-IL4R

Альтернатива: низкие дозы пероральных ГКС (эквивалент преднизолона $\leq 7,5$ мг в сут.) однако следует иметь ввиду ряд ПР при длительной терапии.

По потребности низкие дозы ИГКС/формотерол^{##}; альтернатива – КДБА

Примечания:

*Off-label (вне инструкции), кроме будесонид/формотерол

**Off-label (отдельные или комбинированные ингаляторы ИГКС и КДБА)

[#]Рассмотреть возможность добавления АСИСТ у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, сопутствующим аллергическим ринитом и ОФВ₁ > 70%.

^{##}Для пациентов, которым назначен будесонид/формотерол или беклометазона пропионат/формотерол для поддерживающей терапии и терапии по потребности (режим единого ингалятора).

Следует отметить, что все доказательства применения комбинации низкие дозы ИГКС/формотерол при легкой астме на сегодняшний день относятся к низкой дозе будесонид/формотерол, но беклометазона пропионат/формотерол также может потенциально использоваться таким же образом. Другие составы ДДБА с быстрым началом + ИГКС имеют более высокую дозу формотерола (например, флутиказона пропионат/формотерол, мометазон/формотерол) и не обязательно имеют аналогичное преимущество от кумулятивных доз этих ИГКС.

Таблица 49 - Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС (у взрослых) для базисной терапии БА

ИГКС	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон (ДАИ, не экстрамелкодисперсный)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазон (ДАИ, экстрамелкодисперсный)	100-250	>250-500	>500
Будесонид (ДАИ, ПИ)	200-400	>400-800	>800
Флутиказона пропионат (ДАИ, ПИ)	100-250	>250-500	>500
Флутиказона фуорат (ПИ)	100	-	200
Мометазона фуорат (ПИ)	110-220	>220-440	>440
Циклесонид (ДАИ)	80-160	>160-320	>320

Ингаляционные устройства

Ингаляторы назначают только после того, как пациенты прошли обучение использованию устройства и показали удовлетворительную технику (см. раздел «Ингаляционный путь введения ЛС»). Выбор ингаляционного устройства для стабильной астмы должен основываться на предпочтении пациента и оценке правильности использования. Всем пациентам, которым ИГКС назначены в форме ДАИ, рекомендуется применять их через спейсер. У детей от 0 до 5 лет предпочтительным способом доставки бронхолитиков или ИГКС является ДАИ со спейсером. Лицевая маска необходима, если ребенок не может дышать из спейсера с использованием мундштука. При неэффективности используется небулайзер. У детей и взрослых с легким и умеренным обострением БА следует использовать ДАИ + спейсер или небулайзер с подбором дозы в соответствии с эффектом терапии.

Трудная для терапии и тяжелая астма

Понимание трудной для терапии и тяжелой БА начинается с концепции неконтролируемой БА, которая включает в себя один или оба признака:

- плохой контроль симптомов (частые симптомы или использование ЛС скорой помощи, вызванное БА ограничение активности, ночные пробуждения из-за БА);
- частые обострения (≥ 2 /год), требующие назначения системных ГКС, или тяжелые обострения (≥ 1 /год), требующие госпитализации.

Трудно поддающаяся терапия БА (Difficult-to-treat asthma) – это БА, которая не контролируется несмотря на терапию 4-5 ступени (средние или высокие дозы ИГКС со вторым контролирующим ЛС; постоянный прием системных ГКС), либо требует такой терапии для хорошего контроля симптомов и снижения риска. В большинстве случаев БА может протекать как трудная для лечения в связи с корригируемыми причинами, такими как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность, курение, сопутствующие заболевания, или в связи с ошибочным диагнозом.

Тяжелая БА (severe asthma) – это часть пациентов с трудно поддающейся терапии БА. Эта БА не контролируется несмотря на приверженность к максимально оптимизированной терапии БА, корригированной сопутствующей патологии, и течение которой ухудшается при снижении высоких доз получаемых ЛС.

Среди пациентов с тяжелой астмой нередко встречается фенотип с Th-2 типом воспаления, который характеризуется эозинофилией в крови и мокроте; повышенным уровнем IgE и FeNO, ассоциацией с аллергией, началом в раннем возрасте. Добавление таргетной биологической терапии анти-IgE (омализумаб) или анти-IL5 (меполизумаб, реслизумаб) / анти-IL5R (бенрализумаб) может рассматриваться у пациентов частыми обострениями и аллергическими/эозинофильными биомаркерами на высоких дозах ИГКС/ДДБА, с/без ежедневным приемом системных ГКС.

Омализумаб (Kсолар®) – моноклональные человеческие анти-IgE антитела. Связываясь со свободным IgE, уменьшая экспрессию высокоаффинных рецепторов на воспалительных клетках и снижая число эозинофилов в слизистой оболочке дыхательных путей, омализумаб оказывает выраженный противовоспалительный эффект. Терапия омализумабом показана пациентам с тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС/ДДБА или другими ЛС, у детей с шести лет, подростков и взрослых. Также омализумаб применяется для лечения хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии H₁-АГС у пациентов 12-ти лет и старше. Выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Дозу ЛС и периодичность введения для лечения БА определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела (кг). Для лечения хронической идиопатической крапивницы рекомендуемая доза омализумаба – 300 мг каждые 4 недели. Ответ на терапию омализумабом проявляется к 16-32-й неделе лечения. Тера-

пия может продолжаться в течение нескольких лет. Наиболее опасная побочная реакция, связанная с применением омализумаба, – анафилаксия.

Меполизумаб (*Nucala®*) – моноклональное антитело к ИЛ-5, стимулирующему рост и активность эозинофилов. Меполизумаб предназначен для лечения тяжелых форм эозинофильной БА. Дополнительная терапия меполизумабом может быть целесообразна у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, несмотря на проводимую терапию высокого уровня. Применяется у пациентов старше 18 лет. Выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Применяется подкожно по 100 мг 1 раз в 4 недели. Прогностический фактор клинически значимого ответа на терапию меполизумабом – исходное число эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл. Формула для подсчета абсолютного количества эозинофилов в периферической крови: количество эозинофилов = $10 \times X \times Y$, где X – количество лейкоцитов $\times 10^9$ /литр (например, 7×10^9 /литр), а Y – это содержание эозинофилов в % (например, эозинофилов 5%). Тогда абсолютное количество эозинофилов: $10 \times 7 \times 5 = 350$ клеток/мкл.

Фармакотерапия обострения БА

Обострения БА – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление ДП или провоцирующие острый бронхоспазм. К основным триггерам относятся инфекции респираторного тракта (в основном, вирусы) аллергены, аэрополлютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, прием некоторых ЛС (β -блокаторы, у пациентов с «аспириновой БА» – НПВС), эмоциональные реакции и др. Другими факторами, которые способны привести к обострению БА, являются обострение риносинусита, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность, недостаточная терапия.

Критерии тяжести обострения (GINA)

Легкое обострение:

- одышка при ходьбе, разговор предложениями, свистящее дыхание умеренное на выдохе, могут лежать;
- пульс < 100 /мин, > 20 дыханий в мин., ПОС $> 80\%$, SpO₂ $> 95\%$.

Умеренное обострение:

- одышка при разговоре, разговор фразами, свистящее дыхание громкое, предпочитают сидеть;
- пульс 100-120/мин, > 20 дыханий в мин., ПОС 50-80%, SpO₂ 90-95%.

Тяжелое обострение:

- одышка в покое, разговор словами, свистящее дыхание громкое, ортопноэ, используют вспомогательные мышцы, возбуждение;
- пульс > 120 /мин, > 30 дыханий в мин., ПОС $< 50\%$ (< 100 мл/мин), SpO₂ $< 90\%$.

Угроза остановки дыхания:

- отсутствие свистов, слабые дыхательные усилия, цианоз, оглушенность, брадикардия, аритмии;
- ПОС $< 33\%$, SpO₂ $< 90\%$.

Лечение обострения БА

Основные мероприятия по лечению обострений включают повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение системных ГК, кислородотерапию. Целями лечения являются как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов. Тяжелые обострения БА относятся к опасным для жизни экстренным ситуациям, лечение которых должно проводиться в стационарах с возможностью перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Бронхолитики

Ингаляционные β_2 -агонисты являются наиболее эффективными ЛС терапии обострения БА (уровень доказательств А). Применяются многократные ингаляции β_2 -агонистов быстрого действия: сальбутамол 2-4 ингаляции каждые 20 мин в течение первого часа из дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером. При использовании небулайзера обычно используют дозу сальбутамола 2,5 мг на 1 ингаляцию. После первого часа необходимая доза β_2 -агонистов будет зависеть от степени тяжести обострения. Комбинация β_2 -агониста и антихолинергического средства (ипратропия бромида) может обеспечивать более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем применение быстродействующих бронхолитиков по отдельности (уровень доказательности В). Использование комбинации β_2 -агониста и холинолитика сопровождается снижением частоты госпитализаций (уровень доказательности А) и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ₁ (уровень доказательности В). Дозы бронхолитиков подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента, и в случае отсутствия ответа или наличия сомнений в ответе на лечение необходимо направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Системные ГКС

Системные ГКС следует использовать при лечении всех обострений, кроме самых легких особенно если:

- начальная терапия ингаляционными β_2 -агонистами не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС;
- предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГКС.

Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным ГКС и являются предпочтительными средствами. Адекватными дозами системных ГКС являются: преднизолон (или эквивалент) 40-50 мг/сут. 1 р/сут. (уровень доказательности В). Длительность терапии – 5-7 дней (уровень доказательности В). Нет необходимости в постепенном снижении дозы системных ГКС в течение нескольких дней (уровень доказательности В).

Кислородотерапия

Задачей кислородотерапии при обострении БА является поддержание SpO₂ в пределах 93-95%. Для коррекции гипоксемии у пациентов с обострением БА требуется назначение небольших доз кислорода (1-4 литра в минуту через носовые канюли) (уровень доказательств В).

Теофиллин

С учетом эффективности и сравнительной безопасности β_2 -агонистов быстрого действия теофиллин играет минимальную роль в лечении обострений БА (уровень доказательности В). Его применение может сопровождаться тяжелыми и потенциально фатальными побочными реакциями, кроме того, теофиллин уступает β_2 -агонистам по выраженности бронхорасширяющего действия.

Магния сульфат

Ряд исследований свидетельствует, что внутривенный магния сульфат является эффективным бронхорасширяющим ЛС у пациентов с обострением БА, рефрактерным к терапии β_2 -агонистами (уровень доказательности В). Чаще всего при обострении БА применяют дозы магния сульфата 2 г внутривенно в течение 20 мин. Особую предосторожность при назначении магния следует соблюдать у пациентов с нарушением функции почек.

Ингаляционный путь введения лекарственных средств. Принципы действия ингаляционных устройств и их типы.

Ингаляционный путь введения лекарственных средств (ЛС) является основным при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ),

поскольку создает высокие концентрации ЛС в нижних дыхательных путях (ДП) и позволяет сводить к минимуму системные побочные реакции. Но при этом ингаляционный путь доставки является одним из самых сложных, т.к. неправильная техника ингаляции не только не обеспечит поступления адекватных доз ЛС в легкие, но и может вызывать местные побочные реакции за счет депозиции ЛС в ротоглотке и трахее.

Системы доставки ЛС в дыхательные пути:

- дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ);
- ДАИ со спейсером;
- порошковые ингаляторы (дискхалер, изихейлер, циклохалер, турбухалер, форспиро и др.);
- ингаляторы, продуцирующие аэрозоль «мягкий туман» (soft mist)
- небулайзеры.

Дозированные аэрозольные ингаляторы

ДАИ были введены в практику в 1956 г. как первые портативные многодозовые устройства для ингаляции бронходилататоров, и до настоящего времени они остаются наиболее распространенными и часто назначаемыми.

При использовании ДАИ около 30-40% всех частиц генерируемого аэрозоля находятся в пределах респираторных размеров (<5 мкм).

Преимущества ДАИ:

- портативность,
- удобство в использовании, быстрота выполнения процедуры;
- высокая воспроизводимость дозы;
- низкая стоимость.

Недостатки:

- необходимостью синхронизировать вдох с нажатием на баллончик;
- массивная орофарингеальная депозиция;
- трудно определить оставшееся число доз.

Правила пользования ДАИ

- Пациент производит ряд последовательных действий:
 - выдох
 - встряхивание ДАИ и снятие колпачка
 - медленный вдох и активация ДАИ (высвобождение одной дозы ЛС)
 - задержка дыхания до 10 секунд
 - медленный выдох через нос
 - при необходимости производится повторная ингаляция в той же последовательности действий.

Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом. В 1990 г. был создан ДАИ-АВ – Аутохалер (Easy Breathe). В России и Беларуси он был зарегистрирован под названием «Легкое Дыхание». Такое ингаляционное устройство было разработано для того, чтобы решить проблему плохой координации вдоха с активацией ингалятора при использовании стандартных ДАИ. Особенностью подобной ингаляционной системы является наличие пружинного механизма, который взводится при открытии колпачка. В ответ на вдох в течение 0,2 секунды происходит высвобождение фиксированной дозы ЛС.

Также для решения проблемы координации вдоха с активацией ДАИ, было предложено использовать ДАИ с дополнительным устройством – **спейсером** (Рисунок 22). Это могут быть как простые приспособления, увеличивающие расстояние между ДАИ и ротоглоткой пациента, тем самым уменьшая депонирование ЛС в ротоглотке и снижая системную биодоступность, так и более сложные. Некоторые спейсеры снабжены односторонним клапаном (клапанные спейсеры), который позволяет пациенту ингалировать статичное облако аэрозоля.



Рисунок 22 - Спейсер с лицевой маской

Преимущества ДАИ со спейсером:

- не требуется координация вдоха и нажатия;
- меньше орофарингеальная депозиция;
- больше респираторная фракция.

Недостатки:

- более громоздкие;
- при неправильной технике может теряться часть дозы;
- в результате использования могут меняться свойства аэрозоля.

Правила использования спейсера

- Снять защитный колпачок с ингалятора (и со спейсера, если он оснащен защитным колпачком). Если необходимо использовать маску, присоединить её.
- Обратить внимание на положение ингалятора: баллончик ингалятора должен быть обращен вниз мундштуком, а вверх – дном.
- После того, как спейсер присоединён к баллончику, встряхнуть аэрозольный баллончик.
- Сделать глубокий выдох перед началом ингаляции.
- Охватить мундштук ингалятора губами (плотно!), но не сжимать зубы.
- Вдох из спейсера должен проводиться как можно быстрее после распыления аэрозоля (через 1-2, до 5 секунд). Вдох должен быть полным, глубоким и не слишком быстрым. В ряде спейсеров рекомендуется сделать несколько вдохов на одну дозу ЛС.
- Задержать дыхание на 5-10 секунд после ингаляции, а затем сделать полный спокойный выдох.
- Возможно обычное спокойное дыхание для детей, ослабленных пациентов, людей пожилого и старческого возраста.
- Если назначена ингаляция, состоящая из нескольких доз, в этом случае рекомендуется ингалировать с промежутком в 30 секунд. Т.е. ингаляцию проводится последовательно, а не одновременно.
- Если ингаляция проводилась с использованием ИГКС, обязательно прополоскать рот чистой водой после проведения ингаляции. В том случае, если применялась маска – необходимо умыться также лицо.
- Очищение спейсера проводится согласно инструкции производителя. Большинство спейсеров нельзя кипятить или опускать в агрессивные среды. Зачастую их не рекомендуют вытирать тканью.
- Детям первых лет жизни необходим спейсер с маской. Детям более старшего возраста, лучше приобрести спейсер со съёмной маской, т.к. для них возможен переход на пользование спейсером без маски.

Порошковые ингаляторы

В 1889 г. в Великобритании F. Рое запатентовал устройство, предназначенное для ингаляции тонкодисперсного порошка фенола при БА и поллинозе, а также для профилактики простудных заболеваний.

В 1940-е гг. были известны два ПИ со сходными названиями: Aerohalor применялся для ингаляции пенициллина, а Aerohaler – изопреналина.

ПИ Спинхалер был разработан в 1971 г. для ингаляции высоких доз кромогликата натрия, содержащегося в капсулах.

Принцип действия ПИ заключается в том, что **ингаляция ЛС осуществляется за счет силы вдоха пациента**. Это исключает проблемы координации, характерные для ДАИ, и определяет широкое использование ПИ как средства доставки.

Бурному развитию новых ПИ способствовало принятие Монреальского протокола, направленного на ограничение производства и использования фреонов, поскольку ПИ справедливо рассматриваются как альтернатива фреонсодержащим ДАИ. Еще одним стимулом для развития ПИ стала новая стратегия ингаляционной доставки в организм некоторых ЛС для терапии внелегочных заболеваний – пептидов, протеинов, инсулина, наркотических и противоопухолевых средств.

В ПИ действующее вещество находится в чистом виде или в соединении с носителем (лактозой, бензоатом натрия) и является крупнодисперсным (около 60 мкм). Во время вдоха часть ЛС вместе с турбулентным потоком, проходя через устройство ингалятора, измельчается до частиц респираторных размеров. Эти частицы сухого вещества аэродинамически более стабильны, чем частицы ДАИ, поскольку транспортируются в легкие со скоростью потока воздуха, а не со скоростью струи пропеллента, не меняют своего размера и формы после высвобождения из устройства и обеспечивают большую депозицию ЛС в легких – до 40%.

• **Преимущества ПИ:**

- отсутствие пропеллентов (в отличие от ДАИ);
- отсутствие проблемы синхронизации;
- низкая скорость выброса (фактически соответствует скорости вдоха);
- портативность, компактность;
- возможность использования у пациентов разных возрастных групп.

• **Недостатки:**

- требуется средний/высокий поток вдоха;
- возможна высокая орофарингеальная депозиция;
- не все ЛС можно использовать;
- больше стоимость.

Правила пользования ПИ

- Рекомендуется вдыхать через устройство с максимальным усилием, что позволяет обеспечить максимальный инспираторный поток и увеличить респираторную фракцию аэрозоля.

Существует два основных типа ПИ: многодозовые и однодозовые. В **однодозовых ПИ** действующее вещество находится внутри желатиновой капсулы, которая перед каждой ингаляцией перфорируется специальными иглами.

К однодозовым капсульным ПИ относятся как ранние модели (Роталер, Спинхалер), так и более современные ПИ (Аэролайзер, ХандиХалер).

Достоинства однодозовых капсульных ПИ:

- точность дозирования;
- компактный размер устройств;
- защита лекарственной субстанции от влажности;
- возможность назначения большой разовой дозы ЛС (до 20-30 мг);
- низкая стоимость ингалятора.

Недостатки:

- частая заправка ингалятора;
- возможность технических проблем (неадекватного вскрытия капсулы, застревания ее в камере ингалятора, ингаляции частиц оболочки).
- недополучение дозы ЛС.

Многодозовые ПИ в свою очередь подразделяются на резервуарные и блистерные.

В **многодозовых резервуарных ПИ** ЛС находится в едином контейнере, а каждая ингаляционная доза отмеряется при помощи специального дозирующего устройства.

Данный тип ПИ отличается наибольшим удобством для пациента: ингалятор содержит до 60-200 доз, требует минимальной подготовки перед использованием и может применяться в самых экстренных ситуациях.

К резервуарным ПИ принадлежат Турбухалер, Циклохалер, Изихейлер, Новолайзер, Твистхейлер, Кликхалер и др.

Условными недостатками резервуарных ПИ являются:

- вариабельность дозы;
- ограничение дозы размером резервуара;
- более высокая стоимость;
- чувствительность к влаге.

Абсорбция влаги из окружающей среды или во время использования ингалятора пациентом может повлиять на взаимодействие между частицами ЛС или носителя и значительно уменьшить генерацию респираторного аэрозоля.

Достоинства капсульных и резервуарных ПИ сочетают **многодозовые блистерные ПИ**, в которых несколько разовых доз упакованы в блистеры: в виде диска – Дискхалер (4 и 8 доз), полоски – Мультидиск (60 доз) или кассеты – Acu-Breathe (15 и 30 доз), Spiros (30 доз), Xcelovair (60 доз), Эллипта (30 доз). Блистерные ингаляторы успешно решают проблему защиты лекарственной субстанции от влаги и обеспечивают хорошую точность дозирования.

Ингаляторы, продуцирующие аэрозоль «мягкий туман». В настоящее время в Беларуси зарегистрирован только один ингалятор, продуцирующий аэрозоль «мягкий туман» – **Респимат Софт Мист (Рисунок 23)**. Подобная форма доставки используется для ингаляций тиотропия бромидом (2,5 мкг в одной дозе). Респимат расщепляет лекарственный раствор за счет механической энергии пружины. Пружина распрямляется, и раствор проталкивается через чрезвычайно тонкую форсунку. Это создает мельчайший туман. Минимальная скорость движения обеспечивает низкое депонирование во рту и глотке и относительно высокое в легких (~39%).

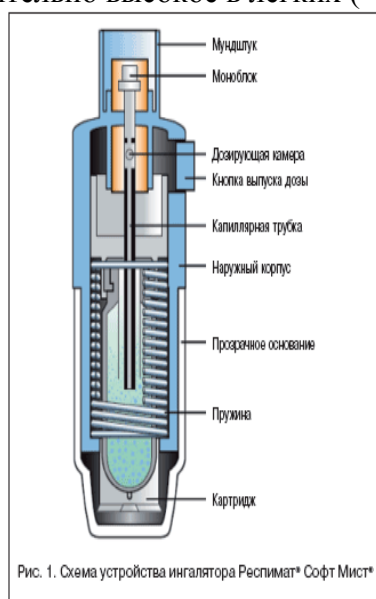


Рисунок 23 - Схема устройства ингалятора Респимат Софт Мист

Небулайзеры

- В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают три основных типа небулайзеров:
 - **компрессорные (струйные)** – использующие струю газа (воздух или кислород);
 - **ультразвуковые** – использующие энергию колебаний пьезокристалла;
 - **мембранные (mesh)** – использующие вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция.
- **Достоинства небулайзеров:**
 - не нужна координация дыхания;
 - возможна высокодозная терапия;
 - дозу можно менять;
 - нет пропеллентов;
 - можно использовать одновременно с кислородом;
 - при необходимости можно использовать комбинацию ЛС.
- **Недостатки:**
 - недостаточная портативность;
 - высокая стоимость;
 - необходимо электропитание;
 - возможно микробное загрязнение оборудования;
 - не все ЛС есть в жидкой форме;
 - перед использованием надо приготовить раствор;
 - некоторые ЛС раздражают дыхательные пути.

Правила пользования небулайзером

- Открыть небулайзер
- Перелить жидкость из небулы или накапать раствор из флакона (разовую дозу ЛС)
- Добавить физиологический раствор до нужного объема
- Собрать небулайзер (в соответствии с инструкцией)
- Присоединить мундштук или лицевую маску
- Включить компрессор, соединить небулайзер и компрессор
- Выполнить ингаляцию до полного расходования раствора
- Продолжительность одной ингаляции составляет 5-10 минут.

Дозы ингаляционных растворов бронхолитиков для детей и взрослых представлены в таблице 50.

Таблица 50 - Дозы ингаляционных растворов бронхолитиков для детей и взрослых

Начало действия после ингаляции	Беротек®	Атровент®	Беродуал®
	2-5 минут	20-30 минут	2-5 минут
Длительность действия	3-5 часов	4-6 часов	6-9 часов
До 6 лет (вес до 22 кг)	1 капля на 1 кг веса до 3 раз в день	8-20 капель 3-4 раза в день	1 капля на 1 кг веса до 3 раз в день
6-14 лет	5-10 капель (в тяжелых случаях до 20 капель)	20 капель 3-4 раза в день	10-20 капель (до 40 капель)
Старше 14 лет	10-20 капель (макс. до 40 капель)	40 капель 3-4 раза в день	20 капель (до 50 капель)
Разведение физраствором	До объема 3-4 мл	До объема 3-4 мл	До объема 3-4 мл

Клинико-фармакологическая характеристика противокашлевых и мукоактивных лекарственных средств.

Кашель является защитно-приспособительной реакцией организма, направленной на очищение трахеобронхиального дерева от раздражающих агентов и удаление накапливающейся мокроты. Кашлевой рефлекс является сложным, вовлекает центральную и периферическую нервную системы, а также дыхательную мускулатуру. Кашель классифицируется по характеру: непродуктивный («сухой») и продуктивный («влажный» кашель); по течению: острый – до 3 недель, затяжной – более 3 недель и хронический – 8 недель и более. Установление причины кашля – первая задача, стоящая перед врачом. Если причиной кашля являются воспалительные заболевания бронхолегочной системы, то симптоматическая терапия в подавляющем большинстве случаев направлена на улучшение дренажной функции дыхательных путей (ДП). В ситуациях, когда непродуктивный кашель теряет свою физиологическую роль, приводит к утомлению пациентов, нарушает отдых и сон может потребоваться проведение противокашлевой терапии.

Противокашлевые лекарственные средства

Определение. Противокашлевые средства – ЛС, подавляющие кашлевой рефлекс. Противокашлевые ЛС подавляют активность кашлевого центра (центрального действия) или снижают чувствительность слизистой оболочки ДП (периферического действия).

Классификация противокашлевых ЛС

1. Центрального действия:

опиоидные: кодеин, декстрометорфан;

неопиоидные: глауцин, бутамират.

2. Периферического действия

с местноанестезирующей активностью: *преноксдиазин*;

обволакивающие (демульсенты): корень алтея; трава мать-и-мачехи и др.

Кодеин – алкалоид опия, агонист опиоидных рецепторов. Опиоидная активность кодеина обусловлена превращением в морфин в результате метаболизма через систему цитохромов CYP2D6. Оказывает угнетающее влияние на кашлевой центр, что приводит к подавлению кашлевого рефлекса. Обладает анальгезирующим действием. У лиц с низкой активностью CYP2D6 (около 10-15% европейцев) превращение кодеина в морфин незначительное, что приводит к низкой эффективности кодеина. ЛС, которые блокируют CYP2D6 (например, пароксетин, флуоксетин, дулоксетин и др.), снижают образование морфина и, соответственно, эффект кодеина. Рифампицин и дексаметазон, наоборот, стимулируют CYP2D6 и приводят к повышенному синтезу морфина, усиливая таким образом действие кодеина.

Побочные реакции: лекарственная зависимость, атония кишечника, спазм сфинктера мочевого пузыря, угнетение дыхания.

В настоящее время противокашлевые кодеинсодержащие ЛС в Республике Беларусь не зарегистрированы. При этом он входит в состав некоторых комбинированных анальгетических ЛС (*Пиралгин, Седагельин-нео*).

Декстрометорфан – D-изомер аналога кодеина синтетического наркотического анальгетика леворфанолла. Однако в отличие от L-кодеина не реагирует с опиатными рецепторами, не оказывает анальгетического действия и не вызывает наркотической зависимости. Повышает порог возбудимости нейронов кашлевого центра и таким образом ослабляет кашлевой рефлекс.

Побочные реакции: сонливость, запоры. В дозах выше рекомендованных может вызывать диссоциативные галлюцинации за счет стимуляции σ -рецепторов.

Выпускается в форме таблеток, сиропа, входит в состав комбинированных ЛС (*Туссин плюс* – декстрометорфан+гвайфенезин).

Глауцин – алкалоид из растения мачок желтый, сем. Маковых. Обладает противокашлевым действием, связанным с избирательным подавлением кашлевого центра. Не оказывает влияния на дыхательный центр и не вызывает лекарственную зависимость. Глауцин не влияет на моторику кишечника, проявляет слабую спазмолитическую активность, обладает симпатолитическим действием и может понизить АД.

Выпускается в виде гидрохлорида в форме таблеток (*Глаувент*), входит в состав комбинированных ЛС (*Бронхолитин* – глауцин+эфедрин).

Бутамират – снижает возбудимость кашлевого центра, обладает умеренным бронхорасширяющим эффектом. Не вызывает угнетения дыхания, не обладает анальгетическим действием, не вызывает лекарственной зависимости.

Побочные реакции: головокружение, сонливость, тошнота, диарея.

Выпускается в форме сиропа, раствора для приема внутрь.

Преноксдиазин – противокашлевое средство периферического действия. Блокирует периферические звенья кашлевого рефлекса за счет следующих эффектов: местного анестезирующего действия, которое уменьшает раздражимость периферических чувствительных (кашлевых) рецепторов ДП; бронхорасширяющего действия, благодаря которому происходит подавление рецепторов растяжения, принимающих участие в кашлевом рефлексе.

Центральное действие: в малой степени понижает возбудимость дыхательного центра, без угнетения дыхания. Не вызывает лекарственной зависимости. Противокашлевое действие продолжается 3-4 часа.

Побочные реакции: сухость, онемение во рту, в горле; тошнота, запоры.

Форма выпуска: таблетки для приема внутрь. Таблетки проглатывают, не разжевывая (во избежание анестезии слизистой оболочки полости рта).

Местные анестетики (бензокаин, тетракаин) также являются ЛС афферентного действия. В составе комбинированных ЛС в форме таблеток для рассасывания в полости рта местные анестетики снижают чувство першения и раздражения в горле, понижают чувствительность к различным раздражающим факторам, ослабляя кашлевой рефлекс. Они являются ЛС симптоматической терапии при лечении воспалительных процессов в глотке (ангины, фарингиты) и гортани (ларингиты).

Обволакивающие ЛС относятся к периферическим противокашлевым ЛС афферентного действия. Действие их основано на создании защитного слоя на слизистой оболочке носо- и ротоглотки. Они представляют собой таблетки для рассасывания во рту, сиропы или чай, содержащие растительные экстракты корня алтея, листьев мать-и-мачехи, глицерин, мед и др.

Корень алтея содержит полисахаридные гидроколлоиды, которые образуют защитный слой на слизистой оболочке полости рта и горла. Применяется в качестве симптоматического средства при лечении сухого кашля и раздражения слизистой оболочки ротовой полости и горла. В отхаркивающих микстурах он используется для уменьшения горького или жгучего вкуса других компонентов и не рекомендуется для монотерапии продуктивного кашля. Одновременный прием ЛС корня алтея с другими ЛС может замедлить их абсорбцию.

Тактика выбора противокашлевых ЛС. Противокашлевые ЛС являются главным образом средствами симптоматической терапии при сухом мучительном кашле.

Для облегчения непродуктивного кашля, связанного с явлениями острой респираторной инфекции, показаны противокашлевые ЛС с периферическим обволакивающим или местноанестезирующим действием.

Для целенаправленного подавления непродуктивного кашля (например, при коклюше, сухом плеврите, пневмотораксе) используются противокашлевые ЛС центрального действия.

Применение противокашлевых ЛС при продуктивном кашле нецелесообразно, так как эти ЛС подавляют кашлевой рефлекс, замедляют мукоцилиарный транспорт и повышают вязкость бронхиального секрета.

Мукоактивные средства

Определение. ЛС, предназначенные для изменения свойств и продукции бронхиальной слизи, а также продвижения секрета характеризуются как «мукоактивные».

Классификация мукоактивных ЛС

Экспекторанты

прямого действия: калия йодид, натрия гидрокарбонат;

рефлекторного действия: трава термопсиса, гвайфенезин и др.

Муколитики

синтетические муколитики: ацетилцистеин, эрдостеин, бромгексин, амброксол, карбоцистеин;

протеолитические ферменты: *дорназа альфа*.

Экспекторанты (отхаркивающие средства) усиливают активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, что способствует выведению мокроты. Этот эффект обычно сочетается с увеличением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты.

Использование экспекторантов наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в ДП, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии. Доказательная база применения отхаркивающих ЛС при хронических заболеваниях ДП является недостаточной.

Экспекторанты прямого действия после приема внутрь и абсорбции в системный кровоток, выделяются слизистой оболочкой ДП, стимулируют секрецию бронхиальных желез, усиливают моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол.

Калия йодид 1-3% раствор в качестве отхаркивающего средства применяется по 2-3 столовые ложки (0,3-1 г) 3-4 раза в день. Калия йодид, выделяясь бронхиальными слизистыми железами, стимулирует их секрецию и вызывает разжижение (гидратацию) мокроты; усиливает функцию мерцательного эпителия и повышает мукоцилиарный клиренс.

Противопоказания: гиперчувствительность к йоду, заболевания щитовидной железы, герпетиформный дерматит Дюринга, туберкулез легких, нефрит, геморрагический диатез, фурункулез, угревая сыпь, пиодермия.

Лекарственные взаимодействия. Прием высоких доз калия йодида одновременно с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ повышает риск развития гиперкалиемии и аритмии.

Экспекторанты рефлекторного действия при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно активируют центр блуждающего нерва, что приводит к усилению секреции бронхиальных желез, повышению активности мерцательного эпителия (гастропульмональный рефлекс). В больших дозах возможно стимулирующее влияние на рвотный центр.

Растительные отхаркивающие средства содержат такие лекарственные растения как: *термопсис, чабрец, плющ, девясил, синюха, багульник, подорожник, фиалка трехцветная, солодка и др.* В состав традиционных растительных отхаркивающих средств входят алкалоиды и/или сапонины, которые возбуждают рецепторы нервных окончаний в желудке, что приводит к стимуляции вагусного гастропульмонального рефлекса и активации центров рвоты и кашля в продолговатом мозге. Ряд растительных отхаркивающих средств оказывает также резорбтивный эффект: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через ДП, усиливая секрецию и разжижение мокроты.

Особенностью растительных ЛС (РЛС) является многокомпонентность, их фармакокинетика зачастую изучена недостаточно. Эффективность РЛС в значительной степени зависит от используемых растений, методов экстракции и стандартизации. Ре-

зультаты клинических исследований определенного РЛС не могут быть перенесены на другие ЛС, в состав которых входит то же растение или их комбинация. Таким образом, в отличие от синтетических ЛС, в отношении каждого РЛС для доказательства его эффективности и безопасности должно проводиться независимое рандомизированное клиническое исследование.

Гвайфенезин – отхаркивающее ЛС рефлекторного действия. Увеличивает жидкий компонент секрета ДП, уменьшает его вязкость. Применяется при заболеваниях ДП с затрудненным отхождением вязкой мокроты.

Противопоказания: гиперчувствительность к гвайфенезину; кашель с обильным отделением мокроты; язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, желудочное кровотечение в анамнезе; детский возраст до 2-х лет.

Побочные реакции: диспепсия, головокружение, аллергические реакции.

Взаимодействие. Гвайфенезин не следует принимать с противокашлевыми средствами. Слабое анксиолитическое действие гвайфенезина может способствовать усилению действия средств, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, а также эта-нола при их одновременном применении.

Выпускается в форме сиропа. Входит в состав комбинированных ЛС:

- *Джосет* - бромгексин+гвайфенезин+сальбутамол+ментол
- *Баладекс* - теofilлин+гвайфенезин
- *Стоптуссин* - гвайфенезин+бутамират.

Ограничения при применении отхаркивающих ЛС

Отхаркивающие средства преимущественно рефлекторного действия могут повышать частоту и интенсивность кашля и стимулировать рвоту. Эта проблема особенно актуальна для детей младшего возраста, пациентов с тяжелой соматической патологией, поскольку чрезмерная стимуляция кашлевого и рвотного рефлексов может привести у них к аспирации рвотных масс и даже асфиксии.

Возбуждение парасимпатических нейронов под влиянием отхаркивающих средств сопровождается повышением тонуса гладкой мускулатуры и может усиливать бронхоспазм.

С осторожностью применять у пациентов с заболеваниями ЖКТ (язва желудка и 12-перстной кишки).

Экспекторанты растительного происхождения с осторожностью применяются у пациентов, страдающих поллинозом. Например, пациенты с аллергией на пыльцу березы могут иметь перекрестную гиперчувствительность к тимьяну.

ЛС из корня солодки в высоких дозах могут способствовать развитию нарушений водно-электролитного баланса: потере с мочой ионов калия с накоплением ионов натрия и приводить к задержке жидкости, подъему АД; одним из побочных действий корня солодки является слабительный эффект, который может изменять клиническую картину основного заболевания.

Муколитики - средства, разжижающие густой секрет бронхов.

Ацетилцистеин – муколитик прямого действия.

Основной механизм действия: разрушает дисульфидные связи между молекулами гликопротеидов – разжижение и увеличение объема мокроты.

Сохраняет активность при гнойной мокроте.

Аналогичное действие оказывает на секрет, образующийся при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов.

• **Дополнительные свойства:**

- антиоксидантная активность
- разрушает микробную биопленку.

Показания для применения: кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой.

Выпускается в форме раствора для инъекций и ингаляций, гранул для приготовления раствора для приема внутрь, шипучих таблеток.

Режим дозирования индивидуальным.

Внутрь взрослым и детям старше 6 лет — по 200 мг 2-3 раза/сут.; детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 200 мг 2 раза/сут. или по 100 мг 3 раза/сут.

Ингаляционно. Распыляют по одной ампуле (300 мг) при каждой ингаляции 1-2 раза в день в течение 5-10 дней. Частота применений и дозировка могут быть изменены врачом в широких пределах, с учетом клинического состояния и терапевтического эффекта, без необходимости дифференцировать дозы для взрослых и детей.

Эндотрахеобронхиально. Используют в соответствии с выбранным способом применения (дренаж, бронхоскоп и т.д.) по 1 ампуле 1-2 раза в день или по мере необходимости.

Местно. Используют для инстилляций или эндоаурикулярного промывания и промывания других полостей. Средняя дозировка составляет от половины до 1 ампулы (1,5-3 мл) на процедуру.

Для внутривенного введения используется в отделениях интенсивной терапии и только в тех случаях, когда прием ЛС внутрь невозможен.

Побочные реакции:

- большие дозы АЦЦ могут привести к значительному увеличению объема мокроты (с осторожностью детям с перинатальным повреждением ЦНС, пожилым людям, пациентам, страдающим неврологическими заболеваниями);
- при бронхообструктивном синдроме может провоцировать усиление бронхоспазма;
- оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка (с осторожностью пациентам, страдающим язвенной болезнью);
- легочное кровотечение (кровохарканье) при длительном применении.

Противопоказания: индивидуальная гиперчувствительность; детский возраст до 2-х лет; период беременности и лактации; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, обострение.

Лекарственные взаимодействия:

- совместное применение с нитроглицерином вызывает сильную гипотензию;
- не назначать одновременно с противокашлевыми ЛС и М-холиноблокаторами (риск застоя мокроты);
- уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина, поэтому их следует принимать не ранее чем через 2 часа после приема АЦЦ внутрь;
- при контакте с металлами, резиной образуются сульфиды с характерным запахом.

«Золотым» правилом муколитической терапии является одновременное выполнение элементов кинезитерапии — специальных дыхательных упражнений, массажа и откашливания для улучшения эвакуации мокроты. Ацетилцистеин действует быстро, поэтому через 30-45 мин после приема АЦЦ внутрь рекомендуется провести вибрационный массаж грудной клетки, хорошо откашляться.

Ошибкой считается прием муколитика перед сном, т. к. положение лежа является, по своей сути, дренажным и после приема муколитика мокрота начнет активно отходить с помощью кашля. Все муколитики рекомендуется принять за 3-4 ч до сна (ориентировочно до 18:00), чтобы перед сном успеть эвакуировать мокроту. Для усиления муколитического эффекта следует выпивать большое количество жидкости, например, негазированной минеральной воды.

У пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, особенно с выраженным мукостазом (например, при муковисцидозе, бронхоэктатической болезни), сочетание ацетилцистеина с другими муколитиками (амброксолом, карбоцистеином) воз-

можно и довольно часто применяется, но в рутинной практике у детей и взрослых с ОРИ и острыми бронхитами оно нецелесообразно.

Амброксол по своим физико-химическим свойствам близок к бромгексину, но отличается отсутствием метильной группы при атоме азота в боковой цепи и наличием гидроксила в пара-положении гексильного ядра. Таким образом, амброксол является активно действующим метаболитом бромгексина. Оригинальный амброксол – *Лазолван®* разработан компанией «Берингер Ингельхайм» и был впервые зарегистрирован в Германии в 1978 г. В настоящее время различные формы выпуска этого ЛС (таблетки, сироп, раствор для приема внутрь и ингаляций) зарегистрированы более чем в 80 странах и успешно применяются для лечения заболеваний ДП, сопровождающихся изменением секреции мокроты и затруднением ее эвакуации. Аналоги белорусского производства – *Амбровикс* («Фармтехнология»), *Амброксол* («Лекфарм»).

- *Основной механизм действия:* вызывает деполимеризацию мукополисахаридов мокроты за счет повышения активности лизосомальных ферментов бокаловидных клеток слизистой бронхов.
- *Дополнительные свойства:*
 - повышает активность ресничек мерцательного эпителия – мукокинетическое действие;
 - повышает синтез сурфактанта;
 - стимулирует синтез IgA;
 - способствует проникновению антибиотиков в легочную ткань;
 - разрушает микробную биопленку;
 - местноанестезирующее действие.

Положительным свойством амброксола является способность разжижать мокроту практически без увеличения ее объема («детский муколитик»). Заметный клинический эффект при пероральном применении амброксола наблюдается не ранее 4-6 дней приема.

Показания для применения: лечение заболеваний ДП, сопровождающихся изменением секреции мокроты и затруднением ее эвакуации.

Режим дозирования. ЛС в форме таблеток назначают взрослым по 30 мг 3 раза/сут. При необходимости для усиления терапевтического эффекта можно назначать по 60 мг 2 раза/сут. Таблетки принимают после еды, запивая жидкостью.

В форме сиропа 15 мг/5 мл назначают взрослым и детям старше 12 лет по 10 мл 3 раза/сут.; детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 5 мл 2-3 раза/сут.; детям в возрасте от 2 до 6 лет назначают по 2,5 мл 3 раза/сут.

Амброксол в форме сиропа следует принимать во время еды, запивая жидкостью. Раствор следует разводить в чае, фруктовом соке, молоке или воде и принимать во время приема пищи.

Амброксол в форме раствора для ингаляций может использоваться с применением любого современного ингаляционного устройства, кроме ингаляторов выпаривающего типа. Во время ингаляции, для того чтобы избежать кашлевого рефлекса, вызванного глубоким вдохом, пациент должен дышать спокойно. Рекомендуется подогревать ингалируемый раствор до температуры тела. Пациентам с бронхиальной астмой рекомендуют делать ингаляции после приема бронхолитиков.

Побочные реакции: диспепсия; аллергические реакции.

Противопоказания к применению: I триместр беременности; повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам ЛС. С осторожностью назначать во II и III триместрах беременности, в период лактации (грудного вскармливания), у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью.

Лекарственное взаимодействие: одновременное применение с противокашлевыми ЛС и М-холиноблокаторами приводит к затруднению отхождения мокроты. Несовместим со щелочными растворами.

Карбоцистеин обладает муколитическими и мукорегуляторными свойствами.

Основной механизм действия: активация сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, что приводит к замедлению продукции кислых муцинов и нормализации соотношения кислых и нейтральных муцинов бронхиального секрета (улучшение реологических свойств мокроты).

Дополнительные свойства:

- антиоксидантное действие;
- увеличение концентрации антибиотиков в бронхоальвеолярной жидкости;
- повышение уровня IgA в бронхиальном секрете.

Показания для применения: заболевания дыхательной системы с обильным и вязким бронхиальным отделяемым.

Карбоцистеин обладает низкой биодоступностью (менее 10%), рекомендуется принимать за 1 час до еды или через 2 часа после.

При длительном применении карбоцистеин может вызывать ЖКТ кровотечения, нарушать функцию печени и почек.

Противопоказания: индивидуальная гиперчувствительность; детский возраст до 2-х лет; период беременности (I триместр) и лактации; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, обострение; нарушения функции почек; острый гломерулонефрит; цистит.

Лекарственные взаимодействия: активность карбоцистеина ослабляют противокашлевые и атропиноподобные средства.

Выпускается в форме сиропа.

Дорназа альфа. К муколитическим средствам, созданным на основе протеолитических ферментов, относится рекомбинантная ДНК-аза – дорназа альфа (*Пульмозим*). Гнойный секрет содержит очень высокие концентрации внеклеточной ДНК – вязкого полианиона, высвобождающегося из разрушающихся лейкоцитов. Дорназа альфа уменьшает вязкость и эластичность мокроты, обладает противоотечным и противовоспалительным действием. Применяется у пациентов с муковисцидозом с целью улучшения реологических свойств мокроты. Может спровоцировать бронхоспазм, кровохаркание, аллергические реакции. Выпускается в форме раствора для ингаляций.

Глава 9

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в кардиологии

Клинико-фармакологическая характеристика антигипертензивных лекарственных средств

Антигипертензивные лекарственные средства (АГС) - это лекарственные средства (ЛС) разных фармакологических классов, которые снижают повышенное системное артериальное давление (АД). АГС используются для лечения артериальной гипертензии (АГ).

АГ вследствие своей высокой распространенности и сопутствующего повышения риска смертности от болезней системы кровообращения, а так же общей смертности, является общемировой проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ, распространенность АГ за последние 10 лет увеличилась с 25% до 32%. Таким образом, каждый третий житель планеты имеет повышенный уровень АД.

АГ – хроническое повышение АД, при котором систолическое АД (САД) равно или выше 140 мм рт. ст., а диастолическое (ДАД) – равно или выше 90 мм рт. ст.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1000 от 08.10.2018г «О совершенствовании работы по оказанию медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией» классификация уровней АД у лиц старше 16 лет представлена в Таблице 51.

Таблица 51 – Классификация уровней АД у лиц старше 16 лет, мм.рт.ст.

Категории АД	САД	ДАД
Оптимальное АД	< 120	< 80
Нормальное АД	120-129	80-84
Высокое нормальное АД	130-139	85-89
Артериальная гипертензия I степени	140-159	90-99
Артериальная гипертензия II степени	160-179	100-109
Артериальная гипертензия III степени	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия (ИСАГ)*	≥ 140	< 90

Примечание – *ИСАГ должна классифицироваться на I, II и III степени согласно уровню САД

Степень АГ может быть установлена у лиц с впервые выявленной АГ или у пациентов с АГ, которые не получали антигипертензивную терапию. В случае, если значение САД или ДАД попадает в разные категории, то устанавливается более высокая степень.

На риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ оказывают влияние :

- **величина АД;**
- наличие или отсутствие таких **факторов риска (ФР)**, как *мужской пол, возраст* (мужчины ≥ 55 лет; женщины ≥ 65 лет), *курение, дислипидемия* (общий холестерин >4,9 ммоль/л и/или холестерин ЛПНП > 3,0 ммоль/л и/или холестерин ЛПВП: мужчины < 1,0 ммоль/л, женщины < 1,2 ммоль/л и/или триглицериды > 1,7 ммоль/л), *семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний* (у мужчин до 55 лет; у женщин до 65 лет), *глюкоза плазмы крови натощак* 6,1-6,9 ммоль/л (5,6-6,0 ммоль/л в капиллярной крови), *постприандиальная глюкоза* (после еды или после нагрузки) >7,8 и < 11,1 ммоль/л, *ожирение* (ИМТ > 30 кг/м²), *абдоминальное ожирение* (окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин);

➤ **бессимптомное поражение органов-мишеней (БПОМ)** (пульсовое давление (у пожилых) ≥ 60 мм рт.ст., гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по ЭКГ критериям: индекс Соколова-Лайона > 35 мм; $RaVL > 11$ мм; Корнеловское произведение > 2440 мм х мс или ГЛЖ по ЭхоКГ критериям: ИММЛЖ у мужчин > 115 гр/м² и у женщин – > 95 гр/м², утолщение стенки сонных артерий (КИМ $> 0,9$ мм) или наличие атеросклеротических бляшек, скорость распространения пульсовой волны > 10 м/с, ХБП стадия 3 со СКФ 30-59 мл/мин/1,73м², микроальбуминурия (30-300 мг/24 ч и/или соотношение альбумин/креатинин 30-300 мг/г в разовой утренней порции мочи);

➤ **наличие сахарного диабета и сопутствующих заболеваний** (ЦВБ (транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, церебральное кровоизлияние); ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда (ЧКВ, АКШ), атеросклеротический кардиосклероз, фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность); стенозирующий атеросклероз периферических артерий; ХБП стадия 4,5 со СКФ < 30 мл/мин/1,73м², протеинурия (> 300 мг/24 ч); тяжелая ретинопатия (кровоизлияния или экссудаты сетчатки, отек диска зрительного нерва).

Принципы лечения АГ:

Цель лечения пациентов с АГ — максимальное снижение общего риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Общий риск представляет собой абсолютный риск развития кардиоваскулярных осложнений и смертности в ближайшие 10 лет.

Для достижения данной цели необходимо решение **следующих задач**:

- 1) Краткосрочные задачи (1–6 месяцев от начала лечения): снижение САД и ДАД на 10% и более от исходных показателей или достижение целевого уровня АД; предупреждение гипертонических кризов; улучшение качества жизни и модификация управляемых факторов риска (ФР).
- 2) Промежуточные задачи (более 6 месяцев от начала лечения): достижение целевого уровня АД, профилактика поражения органов-мишеней или регрессия имеющихся осложнений и устранение изменяемых ФР.
- 3) Долгосрочные задачи – отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней, компенсация или обратное развитие уже имеющихся сердечно-сосудистых осложнений, поддержание АД на целевом уровне.

Целевые уровни АД определены как менее 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов, далее при хорошей переносимости 130/80 мм рт.ст. и менее у большинства пациентов, но не ниже 120/70 мм рт.ст.

Целевые значения офисного АД в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний, согласно новым рекомендациям Европейского общества кардиологов /Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОК /ЕОАГ) по лечению артериальной гипертензии 2018г), представлены в Таблице 52.

Обследование пациентов с АГ проводится согласно действующему Клиническому протоколу диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Тактика ведения каждого конкретного пациента разрабатывается после установления диагноза АГ и оценки сердечно-сосудистого риска. Важной проблемой является целесообразность и выбор антигипертензивной терапии (АГТ) с учетом степени сердечно-сосудистого риска и величины АД (Таблица 53).

Начало мероприятий по модификации образа жизни и медикаментозной АГТ при различных уровнях офисного (клинического) АД представлено в Таблице 54 (рекомендации Европейского общества кардиологов /Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОК /ЕОАГ) по лечению артериальной гипертензии 2018г).

Офисное АД – это артериальное давление, измеренное в медицинском учреждении.

Таблица 52 – Целевые значения офисного АД

Возраст	Целевое значение САД (мм рт.ст.)				
	АГ	+Диабет	+ХПБ	+ИБС	+Инсульт [*] /ТИА
18-65 лет	≤130 или ниже при переносимости Не <120	≤130 или ниже при переносимости Не <120	<140 до 130 при переносимости	≤130 или ниже при переносимости Не <120	≤130 или ниже при переносимости Не <120
65-79 лет ^{**}	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости
≥80 лет ^{**}	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости
Целевое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79

Примечание: ^{*} относится к пациентам с инсультом в анамнезе, а не к показателям АД в остром периоде инсульта, ^{**} целевые значения могут меняться у «хрупких» пожилых пациентов

Таблица 53 – Стратификация сердечно-сосудистого риска у лиц с АГ

Факторы риска, БПОМ, данные анамнеза	АД, мм.рт.ст.			
	Высокое нормальное АД 130-139/85-89	Степень I АГ 140-159/90-99	Степень II АГ 160-179/100-109	Степень III АГ АГ ≥ 180/110
Нет других ФР	Нет риска	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 ФР	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
≥ 3 ФР	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
БПОМ, ХБП 3 стадии	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Сопутствующие заболевания, ХБП ≥ 4 стадии Сахарный диабет	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Принципы немедикаментозного лечения АГ

Мероприятия по модификации образа жизни с целью снижения сердечно-сосудистого риска рекомендуются всем пациентам с АГ независимо от тяжести заболевания и включают:

-отказ от курения, исключение пассивного курения, а также меры поддержки и направление пациентов в программы отказа от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности В);

- контроль массы тела для предотвращения развития ожирения (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² или окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см – у женщин), поддерживать в норме ИМТ (20–25 кг/м²) и окружность талии (мужчины < 94 см и женщины < 80 см) (класс рекомендаций I, уровень доказательности А);

- максимальное ограничение употребления алкогольных напитков (согласно рекомендациям ЕОК /ЕОАГ 2018г, мужчинам с АГ следует ограничить потребление алкоголя до 14 единиц в неделю, женщинам — до 8 единиц в неделю (1 единица соответствует 125 мл вина или 250 мл пива); (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), следует избегать запоев (класс рекомендаций III, уровень доказательности A);

Таблица 54 – Начало антигипертензивной терапии при различных уровнях офисного АД (мм рт.ст.)

Высокое нормальное АД 130-139/85-89	АГ 1-й степени 140-159/90-99	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени ≥ 180/110
Рекомендации по модификации образа жизни ↓ Оценить целесообразность начала лекарственной терапии у пациентов очень высокого риска с ССЗ, особенно с ИБС	Рекомендации по модификации образа жизни ↓ Немедленное начало лекарственной терапии у пациентов высокого и очень высокого риска с ССЗ, заболеваниями почек или АГ-ПОМ ↓ Начало лекарственной терапии у пациентов низкого/умеренного риска без ССЗ, заболеваний почек или АГ-ПОМ через 3-6 мес. немедикаментозной терапии, если не удалось достичь контроля АД	Рекомендации по модификации образа жизни ↓ Немедленное начало лекарственной терапии всем пациентам ↓ Достижение контроля АД в течение 3 мес.	Рекомендации по модификации образа жизни ↓ Немедленное начало лекарственной терапии всем пациентам ↓ Достижение контроля АД в течение 3 мес.

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ-ПОМ –поражение органов-мишеней, связанное с АГ

- увеличение физической активности (не менее 30 мин умеренных динамических аэробных физических нагрузок (ходьба, бег, езда на велосипеде или плавание) 5-7 дней в неделю (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);

- увеличение потребления овощей и свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла); уменьшение содержание насыщенных жиров, высокое содержание продуктов из цельного зерна и пищевых волокон, ограничение употребления сахаросодержащих напитков; низкое потребление красного мяса (класс рекомендаций I, уровень доказательности A);

- снижение потребления соли – до 5 г в сутки (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Принципы медикаментозного лечения АГ.

Пациенту с АГ показано постоянное лечение с использованием индивидуально подобранного ЛС или комбинаций ЛС. Среди АГС преимущество у длительно действующих, обеспечивая круглосуточный контроль уровня АД, при кратности приема 1-2 раза в

сутки. Необходимо использовать рациональные комбинации АГС для достижения целевого уровня АД и минимизации побочных реакций. Прежде чем изменять АГТ, необходимо оценить возможные причины ее недостаточной эффективности. Кроме того, проводят терапию гипертензивных кризов (индивидуально быстрое повышение АД до высоких цифр, которое сопровождается появлением новых или усугублением ранее существующих церебральных, кардиальных и вегетативных симптомов).

Клинико-фармакологические требования к АГС:

- должны снижать (достижение целевого уровня) АД без нарушения качества жизни пациента;

- не должны вызывать ортостатической гипотензии;

- должны иметь длительный период полувыведения;

- не должны вызывать нарушений обмена веществ;

- должны обладать органопротективным (кардио-, вазо-, церебро- и нефропротективным) действием;

- способствовать улучшению прогноза и увеличению продолжительности жизни пациентов с АГ;

- не вызывать привыкания и зависимости;

- иметь оптимальное соотношение эффективности действия и стоимости.

Классификация АГС включает:

I. Нейротропные ЛС

1. ЛС центрального действия:

- агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (метилдопа),

- агонисты центральных α_2 -адренорецепторов и агонисты имидазолиновых рецепторов типа 1 (клонидин),

- агонисты центральных I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин);

2. ЛС, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы: пентамин, гигроний);

3. ЛС, угнетающие адренергические нейроны на уровне пресинаптических окончаний (симпатолитики: резерпин);

4. ЛС, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы)

- α -адреноблокаторы,

- β -адреноблокаторы,

- α, β -адреноблокаторы;

II. ЛС, влияющие на системную гуморальную регуляцию АД

1. ЛС снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:

- ингибиторы ренина (алискирен),

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,

- блокаторы рецепторов к ангиотензину II,

2. Ингибиторы вазопептидаз (омапатрилат);

III. ЛС миотропного действия:

1. Блокаторы медленных кальциевых каналов,

2. Вазодилататоры:

- артериальные (гидралазин и активаторы калиевых каналов (миноксидил, diazoxid),

- артерио-венозные (нитропруссид натрия),

- венозные (нитраты);

IV. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики).

Стартовую и поддерживающую моно- или комбинированную терапию при АГ следует проводить с использованием **пяти основных классов АГС**, которые доказали в РКИ свою эффективность в отношении снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий (ССС; класс рекомендаций I, уровень доказательности A):

- диуретики,
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),
- блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция, АК),
- блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА),
- β -адреноблокаторы (β -АБ).

В качестве дополнительных классов АГС для комбинированной терапии, при недостаточном контроле АД на фоне применения основных классов ЛС, могут использоваться: прямой ингибитор ренина, агонисты центральных α_2 -адренорецепторов и агонисты имидазолиновых рецепторов типа 1, α -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Эти классы АГС в меньшей степени были изучены в РКИ по влиянию на жесткие конечные точки или сопровождаются большей частотой побочных реакций.

Для удобства восприятия механизма действия АГС приводим сокращенную схему регуляции АД (Рисунок 24).

Из данной схемы видно, что АД обеспечивается величиной сердечного выброса или ударного объема (УО) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС). Оба этих фактора находятся под контролем симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Через β_1 -адренорецепторы (β_1 -АР) юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек обе системы функционально связаны между собой.

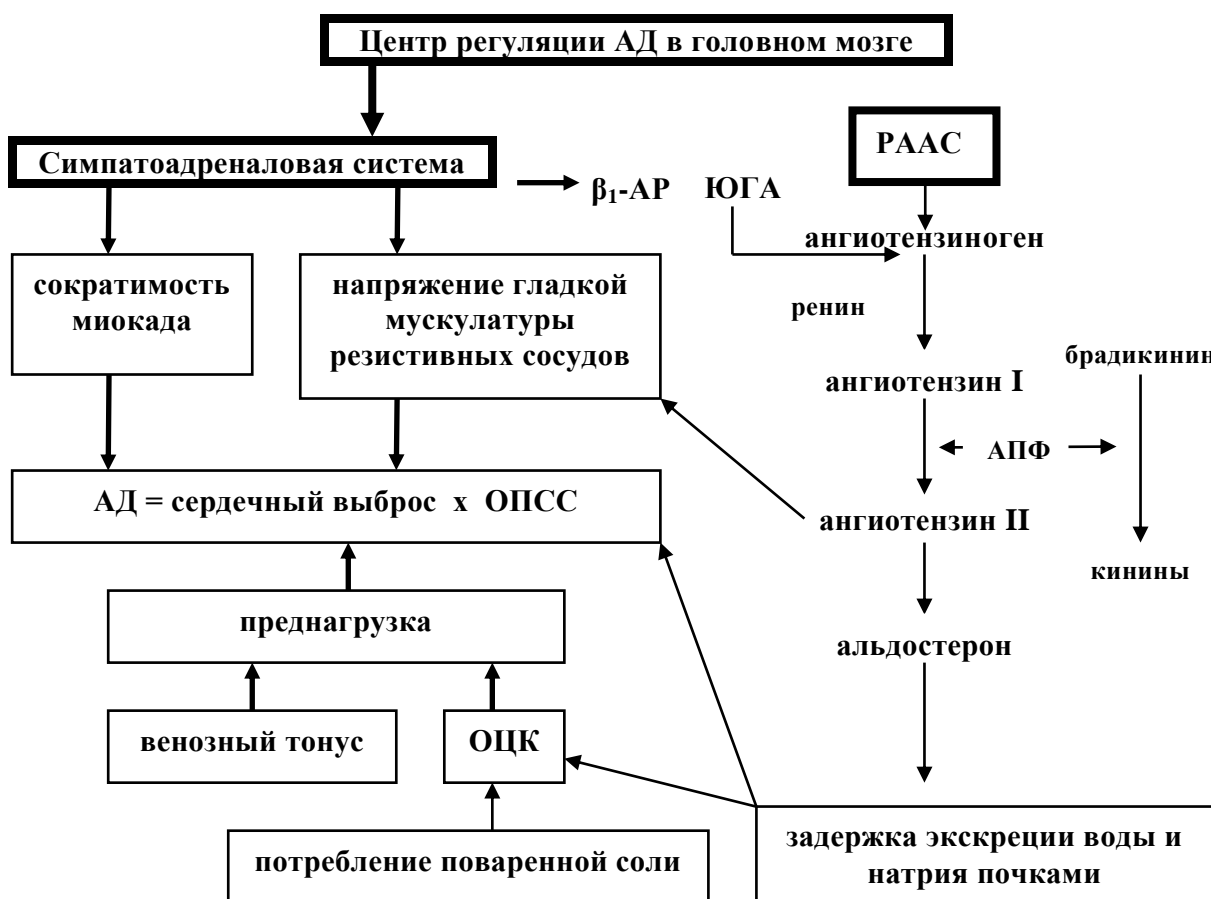


Рисунок 24 – Схема регуляции артериального давления

Диуретики остаются основой антигипертензивной терапии с момента своего появления в 1960-х годах.

В таблице 55 представлена современная классификация мочегонных ЛС (диуретиков) с указанием основных представителей.

Таблица 55 – Классификация диуретиков

Название группы		Представитель
Ингибиторы карбоангидразы		ацетазоламид
Тиазидные/тиазидоподобные		гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид, метозалон
Петлевые диуретики		фуросемид, торасемид, этакриновая кислота
Осмотические диуретики		маннитол
Калийсберегающие диуретики	Антагонисты альдостерона	спиронолактон, эплеренон
	Не антагонисты альдостерона	триамтерен, амилорид

Петлевые диуретики являются наиболее мощными из существующих диуретиков, блокируя Na^+ , K^+ , Cl^- – транспортную систему, расположенную в апикальной мембране эпителия толстого сегмента восходящей части петли Генле, резко угнетают реабсорбцию ионов натрия и хлора, существенно увеличиваются натрийурез, калийурез и экскреция воды, в меньшей степени возрастает кальцийурез, что в совокупности приводит к значимому увеличению диуреза. По химической структуре они являются производными антраниловой и дихлорфеноксисукусной кислот (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота и др.).

Фуросемид (*Фуросемид, Лазикс*) является быстро- и короткодействующим ЛС. Эффект фуросемида при приеме внутрь развивается через 20-30 мин и длится 4-8 часов, а при парентеральном введении (внутримышечно или внутривенно) повышение диуреза отмечается через 5-10 мин и сохраняется 1,5-3 часа. Из побочных реакций необходимо отметить гипокалиемию и гипوماгнемию, нарушение сердечного ритма, гиперурикемию, артериальную гипотензию, увеличение уровня холестерина и гипергликемию.

Торасемид (*Аудитор, Бритомар, Диувер*) превосходит фуросемид по активности и продолжительности действия. После приёма внутрь торасемид быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность составляет 80-90 %. Торасемид на 80% метаболизируется в печени, поэтому нарушение функции почек практически не сказывается на его фармакодинамических свойствах. Диуретический эффект ЛС сохраняется 14-18 часов, что облегчает переносимость терапии из-за отсутствия очень частого мочеиспускания в первые часы после приёма препарата внутрь, ограничивающего активность пациентов.

Торасемид, в отличие от фуросемида, обладает также антиальдостероновыми свойствами (блокирует ангиотензин II-индуцированную продукцию альдостерона и ингибирует связывание альдостерона в тубулярных клетках почек), что уменьшает фиброз и улучшает диастолическую функцию миокарда, а также нормализует нарушения электролитного баланса. Кроме того, ЛС оказывает влияние на повышение синтеза простагландина и снижение образования тромбосана. В дозах 2,5–5 мг торасемид не оказывает действия на показатели липидного и углеводного обмена

ЛС группы петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид) используются для лечения АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (увеличивая диурез, они уменьшают ОЦК, соответственно венозный ее возврат к сердцу и нагрузку на миокард, уменьшают застойные явления в легких и отеки) и хронической почечной недостаточностью, а также для купирования гипертензивных кризов.

Тиазиды и тиазидоподобные диуретики (ТД) применяются для постоянной ежедневной терапии АГ.

Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид) – производные бензотиадиазина – нарушают реабсорбцию ионов Na^+ и Cl^- в начальном отделе дистального извитого канальца,

индуцируют секрецию ионов K^+ в дистальном канальце нефрона, увеличивают натрийурез, повышают экскрецию воды, увеличивают калийурез и магнийурез, снижают экскрецию кальция (Ca^{2+}) и уратов. Эти ЛС путем снижения потери кальция способствуют замедлению развития остеопороза.

Таким образом, механизм гипотензивного действия тиазидов сводится к уменьшению объема ОЦК, снижению содержания натрия в стенках сосудов (увеличивается их просвет из-за снижения набухания и уменьшения реакции на норэпинефрин и ангиотензин II) и усиливается депрессорная реакция на ганглиоблокирующие средства.

Гидрохлортиазид (*Гидрохлортиазид, Гипотиазид*) действует на нефрон после macula densa (плотное пятно, химический центр регуляции активности или синтеза ренина) и в связи с этим в меньшей степени активирует ЮГА, чем фуросемид.

Суточная доза гидрохлортиазида для лечения АГ составляет 12,5-25 мг в 1-2 приема (утром и/или днем), при необходимости увеличивают до 50 мг/сут. Диуретический эффект после приема гидрохлортиазида развивается в течение первых 2 часов и длится после однократной дозы до 10-12 часов. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

Побочные реакции гидрохлортиазида обычно определяются дозой ЛС. К ним относят: нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз, гипомагниемия, гиперкальциемия), обмена веществ (гиперурикемия, гипергликемия, дислипидемия), со стороны ЦНС (головокружения, головная боль, парестезии), со стороны сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотензия), ЖКТ (тошнота, анорексия, рвота, запоры, редко -холецистит, панкреатит), другие (снижение потенции у мужчин (менее выражено у индапамида), тромбоцитопения, кожная сыпь, фотосенсибилизация).

Форма выпуска гидрохлортиазида – таблетки по 25 мг и 100 мг.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики характеризуются достаточно высокой биодоступностью при приеме внутрь: гидрохлортиазид – 65-75%, хлорталидон – 60-70%, а индапамид – 95%.

Хлорталидон (*Оксодолин*) - тиазидоподобный диуретик, оказывает длительное действие. Суточная доза для лечения АГ составляет 25 мг в 1 раз/сут (утром), при необходимости увеличивают до 50 мг/сут. Диуретический эффект развивается через 2 ч после приема; продолжительность действия достигает 72 ч и может увеличиваться при почечной недостаточности. Гипотензивный эффект развивается постепенно, достигая максимума через 2-4 нед. после начала лечения.

Если сопоставить способность **хлорталидона** и **гидрохлортиазида** уменьшать ГЛЖ, то нельзя не обратить внимания на то, что при одинаковой длительности (исследование ТОНМС) терапия **хлорталидоном** на порядок сильнее по этому показателю.

Эталонным АГС для постоянной ежедневной терапии АГ из группы диуретиков является тиазидоподобное ЛС **Индапамид** (*Индаприл, Индап, Индапен, Арифон, Индапамид-ретард*). По фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам (нарушение реабсорбции Na^+ в кортикальном сегменте петли Генле), увеличивает выделение с мочой ионов Na^+ , Cl^- и в меньшей степени ионов K^+ и Mg^{2+} . Кроме того, обладая способностью селективно блокировать "медленные" кальциевые каналы, индапамид повышает эластичность стенок артерий и снижает ОПСС. Индапамид способствует уменьшению ГЛЖ, не влияет на содержание липидов в плазме крови (триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности); не влияет на углеводный обмен (в т.ч. у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом). Индапамид снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, стимулирует синтез простагландина E_2 и простоциклина, снижает продукцию свободных и стабильных кислородных радикалов.

В исследовании NESTOR было доказано, что нефропротекция присуща из данной группы только индапамиду. Так, в исследовании ALLHAT положительного влияния на

функцию почек у хлорталидона выявлено не было, а для гидрохлортиазида вообще нет ни одного исследования по нефропротективному действию.

Доза индапамида составляет 2,5-5 мг 1 раз/сут утром, индапамид - ретард – 1,5 мг/сут. При регулярном приеме гипотензивный эффект отмечается через 1-2 недели, достигает максимума к 8-12 неделе; после приема однократной дозы эффект сохраняется в течение 24 часа независимо от приема пищи. Дозу ЛС повышать не рекомендуется (возрастает риск побочных реакций без усиления антигипертензивного эффекта).

Побочные реакции: диспепсические и аллергические реакции, нарушения зрения, частые инфекции.

Следует отметить уменьшение диуретической и антигипертензивной эффективности тиазидных диуретиков у лиц со снижением функции почек. Как тиазиды, так и тиазидоподобные диуретики являются менее эффективными АГС у лиц со сниженной СКФ (<45 мл/мин) и становятся неэффективными, когда СКФ снижается до уровня <30 мл/мин. В такой ситуации для достижения эффекта заменяют тиазидные/ тиазидоподобные диуретики на петлевые диуретики (фуросемид или торасемид).

Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ, 2018, эффективность тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в отношении предупреждения всех видов ССС подтверждена многочисленными РКИ и метаанализами. Хлорталидон и индапамид широко тестировались в РКИ и продемонстрировали положительное влияние на ССС, эти ЛС более эффективны в пересчете на миллиграмм действующего вещества, чем гидрохлортиазид, при сопоставимой частоте побочных реакций.

Взаимодействие с другими ЛС

При одновременном назначении петлевых и тиазидных диуретиков возможно развитие выраженных электролитных расстройств. НПВС снижают диуретическую активность этих ЛС. Развитие на фоне применения диуретиков гипокалиемии и гипомagneмии способно повышать риск появления нарушений ритма сердца при одновременном использовании с сердечными гликозидами. Электролитные нарушения (особенно гипокалиемия) на фоне применения диуретических ЛС могут усугубиться при одновременном назначении глюкокортикостероидов.

Осмотические диуретики – единственные ЛС, не «блокирующие» мочеобразование. Они фильтруются в клубочках и повышают осмотическое давление «первичной мочи» (клубочкового фильтрата), чем препятствуют реабсорбции воды в проксимальных почечных канальцах. Наиболее активные осмотические диуретики (мочевина, маннитол и др.) применяют для того, чтобы вызвать форсированный диурез при острых отравлениях (соли барбитуровой и салициловой кислот и др.), для лечения ОПН и ОСН у лиц со сниженной почечной фильтрацией, для лечения отека мозга.

Применение **ингибиторов карбоангидразы** (ацетазоламид – торг. *диакарб*) в качестве диуретических средств обусловлено угнетением активности этого фермента в проксимальных почечных канальцах, что снижает образование и последующую диссоциацию угольной кислоты, уменьшает реабсорбцию ионов бикарбоната и ионов натрия эпителием канальцев, и значительно увеличивает выведение воды. Диакарб является мочегонным средством средней скорости и длительности действия (эффект возникает через 1-3 часа и длится около 10 часов, при внутривенном введении - через 30-60 минут, в течение 3-4 часов).

Калийсберегающих диуретики представлены двумя классами ЛС: не взаимодействующие с рецепторами альдостерона – амилорид, триамтерен и конкурентные антагонисты альдостерона – спиронолактон (*спиронолактон-мик*, *верошпирон*), эплеренон (*инспра*).

Исследования 90-х годов прошлого века и начала XXI века доказали, что негативная роль гиперальдостеронизма связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом, но и с развитием фиброза миокарда, прогрессирующим ухудшением функции сердца, риском жизнеугрожающих аритмий и провоцированием коронарной недоста-

точности. Описанные выше эффекты альдостерона могут также проявляться и у пациентов с АГ.

Калийсберегающие диуретики увеличивают выделение ионов натрия, но уменьшают выделение ионов калия. Они действуют в области дистальных канальцев нефронов. По силе и продолжительности эффекта они значительно уступают «петлевым» диуретикам, но не вызывают гипокалиемии. Основные представители этой группы ЛС – спиронолактон и триамтерен – различаются по механизму действия. **Триамтерен** не является антагонистом альдостерона, под влиянием этого ЛС проницаемость оболочек клеток эпителия дистальных канальцев избирательно снижается для ионов натрия, который остается в просвете канальца и удерживает воду, что ведет к увеличению диуреза. Калийсберегающие диуретики применяются, как правило, для ежедневной постоянной терапии ХСН.

Спиронолактон (*спиронолактон, спиронолактон-мик, верошпирон*) – антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМР), конкурентный антагонист альдостерона по влиянию на дистальные отделы нефрона, имея стероидную структуру, конкурентно связывается с альдостероновыми рецепторами, блокируя его биологические эффекты. ЛС повышает экскрецию натрия и хлора и снижает экскрецию калия, водорода, кальция и магния. Диуретический эффект проявляется на 2-5 день лечения. Терапевтический эффект спиронолактона тем выше, чем выше уровень эндогенного альдостерона. Но спиронолактон также взаимодействует с прогестиновыми и андрогенными рецепторами и при длительном использовании может вызывать гормональные нарушения.

Согласно рекомендаций ЕОК /ЕОАГ, 2018 блокада биологических эффектов альдостерона с помощью назначения АМР (спиронолактона в дозе до 50 мг/сут.), как было продемонстрировано в исследовании PATHWAY 2 и подтверждено рядом других исследований и метаанализов, **входит в терапию резистентной АГ** (класс рекомендаций I, уровень доказательности В).

Кроме того, эффективность и безопасность спиронолактона для лечения резистентной АГ не подтверждены для пациентов со значимым нарушением функции почек. Соответственно, назначение спиронолактона по поводу резистентной АГ должно быть для пациентов с СКФ ≥ 45 мл/мин и концентрацией калия в плазме $\leq 4,5$ ммоль/л. Кроме того, уровень электролитов и СКФ необходимо определять вскоре после начала лечения и затем не реже 1 раза/год.

Не все пациенты хорошо переносят терапию спиронолактоном вследствие побочных реакций, обусловленных антиандрогеновым действием, приводящих к уплотнению молочных желез или гинекомастии (~6%), импотенции у мужчин и нарушениям менструального цикла у женщин.

Теоретически, альтернативой спиронолактону при его плохой переносимости вследствие антиандрогеновых побочных реакций может быть селективный АМР **Эплеренон** (50-100 мг/сут.).

Форма выпуска спиронолактона – таблетки по 25 мг, капсулы 50 мг и 100 мг.

Форма выпуска эплеренона – таблетки по 25 мг и 50 мг.

Взаимодействие с другими ЛС

При одновременном приеме спиронолактона с иАПФ, индометацином, циклоспорином, другими калийсберегающими диуретиками, иммунодепрессантами, препаратами K^+ возрастает риск развития гиперкалиемии. Другие диуретики (производные бензотиадиазина, фуросемид, этакриновая кислота) усиливают и ускоряют, а НПВС снижают диуретический и натрийуретический эффекты спиронолактона.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – это название класса ЛС, оказывающих действие через конкурентное ингибирование АПФ (или кининазы II) и одновременно влияющих на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем.

За счет изменения пульсового давления в притекающих к клубочкам почек сосудах активируется ЮГА, что ведет к увеличению выброса активного ренина. Плотное пятно (macula dense) расположено в начальном отделе дистального извитого канальца рядом с ЮГА и играет роль химического регулятора выброса (активации) ренина. Ренин как протеолитический фермент превращает плазменный белок ангиотензиноген в ангиотензин I. Ангиотензин I трансформируется в ангиотензин II с помощью АПФ, который и блокирует иАПФ.

Ангиотензин II - самый агрессивный вазоконстриктор в организме. Ангиотензин II: стимулирует соответствующие рецепторы (AT_1) в сосудах и повышает АД; увеличивает выброс антидиуретического гормона (АДГ); вызывает ГЛЖ и гладких мышц сосудов; усиливает выведение норадреналина из нервных окончаний и эндотелина из эндотелиальных клеток. Кроме того, ангиотензин II также активирует экскрецию альдостерона, который увеличивает всасывание натрия и воды, что ведет к увеличению ОЦК и нагрузки на сердце. За счет увеличения количества альдостерона развивается фиброз миокарда и периваскулярный фиброз, усиление экскреции калия и магния (аритмогенный эффект). АПФ усиливает разрушение брадикинина (вазодилатирующее вещество).

ИАПФ блокируют образование ангиотензина II, а также препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. В результате ослабляются вазопресорный, антидиуретический и антинатрийуретический эффекты ангиотензина II, усиливается сосудорасширяющее (в отличие от многих других вазодилататоров, ингибиторы АПФ, как правило, не вызывают рефлекторную тахикардию) и натрийуретическое действие брадикинина непосредственно или через высвобождение простагландинов E_2 и I_2 , что позволяет уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях.

Ингибиторы АПФ – это ЛС с выраженными органопротективными свойствами.

А. Н. Даниярова и соавт. (2017), наиболее полно представили основные фармакологические эффекты иАПФ (Таблица 56).

ИАПФ не могут полностью блокировать биосинтез ангиотензина II, т.к. кроме АПФ-зависимого пути образования ангиотензина II есть и другие пути – с помощью других ферментов (химаза, катепсин и др. сериновые протеазы). Известно, что это обосновывает возникновение «ускользания» антигипертензивного эффекта при длительном лечении иАПФ

ИАПФ метаболизируются в печени и выводятся через почки (лизиноприл) или имеют двойной путь выведения (почки/печень): фозиноприл (50%/50%), рамиприл (60%/40%), спираприл (40%/60%), трандолаприл (33%/67%). Рационально будет использовать иАПФ с двумя путями выведения у пациентов с почечной недостаточностью.

По химической структуре выделяют 4 группы иАПФ: содержащие

- 1) сульфгидрильную группу (каптоприл, зовеноприл);
- 2) карбоксильную группу (большинство ЛС: эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандалаприл, периндоприл, беназеприл, цилазаприл, квинаприл);
- 3) фосфорильную группу (фозиноприл);
- 4) гидроксамовую группу (индаприл).

Считается, что иАПФ, содержащие SH - группу могут вызвать такие побочные реакции, как нарушение вкуса, лейкопению, протеинурию. Других, практически значимых результатов, это деление иАПФ не дает.

В группу активных ЛС входят четыре иАПФ (каптоприл, либензаприл, лизиноприл и ценонаприл). Все другие иАПФ являются неактивными веществами или пролекарствами, которые после всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в результате гидролиза превращаются в активные диацидные метаболиты: например, эналаприл превращается в эналаприлат, периндоприл – в периндоприлат, фозиноприл – в фозиноприлат и так далее.

Таблица 56 – Основные фармакологические эффекты иАПФ

Наименование эффекта	Характеристика
I. Сердечно-сосудистые:	<ol style="list-style-type: none"> 1) системная артериальная вазодилатация (снижение системного АД, ОПСС и постнагрузки на левый желудочек), 2) венозная вазодилатация (снижение давления наполнения левого желудочка, т.е. преднагрузки), 3) обратное развитие ГЛЖ, 4) подавление гипертрофии гладкой мускулатуры и фиброзных изменений в стенке артерий, что сопровождается увеличением просвета сосудов (вазопротекция), 5) потенцирование эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на ацетилхолин и серотонин (вазопротекция), 6) улучшение регионарного кровообращения в сердце, почках, головном мозге и других органах; 7) предотвращение дилатации левого желудочка (кардиопротекция); 8) антиишемические эффекты – при острой ишемии миокарда, его реперфузионном повреждении, в условиях «оглушенного миокарда» и кардиоплегии (кардиопротекция); 9) цитопротекция в случаях ишемии, гипоксии и анафилаксии;
II. Почечные:	<ol style="list-style-type: none"> 1) увеличение натрийуреза и диуреза, калийсберегающее действие; 2) вазодилатация афферентных (приносящих) и особенно эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков (нефропротекция); 3) снижение повышенного гидравлического давления в клубочковых капиллярах за счет преимущественной вазодилатации эфферентных артериол (нефропротекция); 4) увеличение кровотока в мозговом веществе почек; 5) торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, клеток эпителия почечных канальцев и фибробластов (нефропротекция); 6) уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса (нефропротекция); 7) торможение миграции моноцитов/макрофагов
III. Нейрогуморальные:	<ol style="list-style-type: none"> 1) снижение образования ангиотензина II и ослабление основных эффектов РАС; 2) уменьшение синтеза и секреции альдостерона. 3) уменьшение высвобождения антидиуретического гормона; 4) накопление кининов в тканях и крови и активации В₂- брадикининовых рецепторов, что приводит к потенцированию эффектов; 5) снижение активности симпатико-адреналовой системы; 6) повышение парасимпатического тонуса, нормализация барорефлекторных кардиоваскулярных механизмов; 7) увеличение высвобождения NO, простагландинов I₂ и E₂, предсердного натрийуретического пептида, тканевого активатора плазминогена; 8) уменьшение секреции эндотелина-1 и образования ингибитора активатора плазминогена 1-го типа
IV. Прочие:	<ol style="list-style-type: none"> 1) повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина 2) антиатерогенные эффекты (повышение синтеза ЛПВП, распада ЛПОНП и уменьшение синтеза триглицеридов); 3) противовоспалительное действие.

По продолжительности антигипертензивного действия выделяют иАПФ:

1. Короткого действия, которые требуют назначения 2-3 раза в сутки (каптоприл).
2. Длительного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме 1-2 раза в сутки (лизиноприл, трандоприл, периндоприл, рамиприл, эналаприл, фозиноприл).

На основании фармакокинетических характеристик все иАПФ можно разделить на четыре класса (L.Оrie, 1994; Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, 1999):

- класс I – липофильные фармакологически активные ЛС (каптоприл);
- класс II – липофильные пролекарства:
 - подкласс IIa – ЛС с преимущественно почечной элиминацией (более 60%) : эналаприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл;
 - подкласс IIb – ЛС с двумя основными путями элиминации : рамиприл, мозексиприл, фозиноприл;
 - подкласс IIc – ЛС с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%) : трандолаприл, спираприл;
- класс III – гидрофильные ЛС (лизиноприл, либензаприл, церонаприл);
- класс IV – двойные и тройные ингибиторы металлопротеаз – алатриаприл, миксаеприл, омапатрил (омапатрилат), аладотрил.

Побочные реакции иАПФ: сухой кашель; ангионевротический отек; диспепсические явления, нарушение вкуса; увеличение уровней калия, мочевины и креатинина в сыворотке крови; чрезмерная гипотензия при первом приеме (синдром I дозы). Каптоприл может быть причиной протеинурии и может уменьшать количество нейтрофилов и гранулоцитов.

В случае развития побочной реакции виде сухого кашля вместо иАПФ могут быть назначены антагонисты рецепторов к ангиотензину II (класс рекомендации I, уровень доказательности A).

Противопоказания к назначению иАПФ: двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; выраженное нарушение функции почек; гиперкалиемия; выраженная артериальная гипотония (САД <90 мм рт.ст.); гипертрофическая кардиомиопатия; беременность (ЛС отменяются за 1 месяц до планирования беременности); лактация; детский возраст; состояние после трансплантации почек, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отек при лечении иАПФ в анамнезе.

Взаимодействие с другими ЛС

Все иАПФ усиливают гипотензивные эффекты диуретиков, АК и β -АБ. Когда иАПФ применяются совместно с калийсберегающими диуретиками или калийсодержащими ЛС это может вызвать гиперкалиемию с большей вероятностью, чем при монотерапии (гиперкалиемия увеличивает риск возникновения аритмий). ИАПФ уменьшают гипокалиемию, вызванную тиазидными и петлевыми диуретиками.

Пациенты, принимающие любые иАПФ должны по возможности избегать приема всех НПВС, которые уменьшают их гипотензивный эффект. ИАПФ могут увеличивать уровень лития в сыворотке крови и увеличивают вероятность его токсического действия. При совместном применении иАПФ с цитостатиками, иммунодепрессантами и ЛС для лечения подагры (аллопуринол) имеется риск развития лейкопении.

Антациды (содержащие алюминий, магний) снижают всасывание иАПФ в ЖКТ, поэтому применять указанные ЛС необходимо с интервалом не менее 2 ч.

При совместном применении иАПФ усиливают гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины и ЛС инсулина.

ИАПФ не следует комбинировать с БРА для лечения АГ, поскольку такая комбинация не оказывает дополнительного протективного действия в отношении ССС, но способствует развитию большего числа нежелательных явлений со стороны почек (класс рекомендации III, уровень доказательности A).

Несмотря на большое количество класс-эффектов у иАПФ, ЛС внутри группы все-таки отличаются между собой по фармакокинетическим характеристикам, что обуславливает и их различия в клинических эффектах.

Каптоприл (*Каптоприл-ЛФ, Капотен, Блокордил*) – липофильное фармакологически активное ЛС быстро и полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность – 60% (эффект «первичного прохождения» через печень). В присутствии пищи биодоступность уменьшается без существенного изменения фармакокинетических и фармакодинамических параметров. При приеме натощак обнаруживается в крови через 15 мин, C_{max} достигается через 30–90 мин. $T_{1/2}$ составляет 2–3 ч и увеличивается у лиц с застойной сердечной недостаточностью и на фоне почечной недостаточности до 3,5–32 ч. Экскретируется в основном почками (2/3 дозы выводится в течение 4 ч; более 95% — в течение 24 ч).

При АГ начинают лечение с дозы 12,5 мг 2-3 раза в сутки, при необходимости увеличивая дозу до 50 мг 3 раза в день, внутрь, до еды.

Каптоприл в дозе 25-50 мг внутрь применяется в настоящее время для купирования гипертензивного криза.

Побочные реакции каптоприла см. побочные реакции иАПФ.

Форма выпуска каптоприла – таблетки по 12,5; 25; 50 и 100 мг.

Эналаприл (*Эналаприл гексал, Энам, Энаренал, Энап*) – ингибитор АПФ. ЛС применяется для ежедневной терапии. Эналаприл является «пролекарством» и метаболизируется в печени с образованием активного метаболита эналаприлата. Раствор эналаприлата (*Энап® Р*) 0,125% вводят внутривенно медленно по 1 мл для купирования гипертензивного криза. Эффект проявляется через 15-30 мин после введения и длится 6 ч.

При АГ начинают лечение с дозы 5 мг/сутки внутрь (у лиц с нарушением выделительной функции почек и при застойной сердечной недостаточности – 2,5 мг 1 раз в сутки) увеличивая ее до 10-40 мг/сутки 1-2 раза в день. Гипотензивный эффект при приеме внутрь достигает максимума через 4-6 часов и сохраняется до 24 часов. В кишечнике абсорбируется 60% ЛС, биодоступность составляет 40% и не зависит от приема пищи. Выводится эналаприл преимущественно почками. Оценка дозы эналаприла возможна через 3-4 недели постоянного приема.

Побочные реакции эналаприла см. побочные реакции иАПФ.

Форма выпуска эналаприла – таблетки по 5 мг, 10 мг и 20 мг.

Лизиноприл (*Лизиноприл Боримед, Диротон, Лизирет, Лизоразил, Лизоретик, Лизорил*) – иАПФ. В печени не метаболизируется. Гипотензивный эффект при приеме внутрь наступает через 1 час, достигает максимума через 6-7 часов и сохраняется до 24 часов. ($T_{1/2}$ 12 часов). Независимо от приема пищи абсорбция составляет 25-60% ЛС (индивидуальные особенности организма); биодоступность – 25-50%. Выводится лизиноприл почками в неизмененном виде.

При АГ начинают лечение с дозы 10 мг/сутки, увеличивая ее до 20 мг/сутки на 1 прием внутрь (рекомендуемая поддерживающая доза). Если назначение этой дозы не дает достаточного эффекта в течение 2–4 недель ее можно увеличить. Максимальная суточная доза составляет 80 мг. Стабильное действие начинается через 4-8 недель.

Побочные реакции лизиноприла см. побочные реакции иАПФ.

Форма выпуска лизиноприла – таблетки по 2,5, 5, 10 и 20 мг.

Периндоприл (*Периндоприл Лек, Периндоприл ЛФ, Периндоприл МИК, Пренес-са*) – иАПФ для ежедневного постоянного применения и доказанно снижает риск повторного инсульта у лиц с АГ. Гипотензивный эффект развивается в течение первого часа, достигает максимума через 4-8 часов и продолжается в течение 24 часов. Биодоступность при приеме внутрь 65-70%. Периндоприл биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита – периндоприлата (около 20%) и 5 неактивных соединений. При приеме во время еды метаболизм периндоприла замедляется. Периндоприлат выводится из организма преимущественно почками.

При АГ начинают лечение с дозы 4 мг 1 раз/сутки, через 4 недели при необходимости дозу можно увеличить до максимальной 8 мг на 1 прием.

Побочные реакции периндоприла см. побочные реакции иАПФ.

Форма выпуска - таблетки по 2, 4 и 8 мг.

Рамиприл (Рамилонг, Полприл, Хартил, Амприлан, Тритаце) – иАПФ, который используется для ежедневной терапии АГ. В печени, в результате разрушения эфирной связи, высвобождает рамиприлат, активность которого в 6 раз превышает таковую рамиприла, и образует неактивные метаболиты (при нарушении функции печени метаболизм замедляется). Биодоступность рамиприла – 28%, а рамиприлата – 48%. C_{max} рамиприла достигается в течение 1-2 часов, рамиприлата - через 2-4 часа. Выводится с мочой (60%) и через кишечник (40%), в т.ч. в виде метаболитов. При почечной недостаточности увеличивается $T_{1/2}$ и может превышать 50 часов.

После приема внутрь действие рамиприла начинается через 1–2 часа, достигает максимума через 4,5–6,5 часов и длится более 24 часов. При ежедневном применении гипотензивная активность постепенно увеличивается в течение 3–4 недель.

Начальная доза для лечения АГ составляет 2,5 мг 1 раз/сутки; может быть увеличена до 20 мг/сутки в 1–2 приема. При СКФ < 30 мл/мин начинают лечение с дозы 1,25 мг 1 раз/сутки, поддерживающая – 2,5-5 мг/сутки.

Побочные реакции рамиприла - общие для всех иАПФ.

Форма выпуска рамиприла - таблетки по 2,5; 5 и 10 мг.

Фозиноприл (*Фозикард*) – и АПФ, используется для ежедневной терапии АГ. Фозиноприл является пролекарством и действует после всасывания и биотрансформации в активный метаболит – фозиноприлат, который связывается с белками плазмы крови на 97–98%. Биодоступность составляет 36%, вследствие пресистемного метаболизма и не зависит от приема пищи. $T_{1/2}$ фозиноприлата составляет 11,5 ч. Незначительно влияет (в отличие от эналаприла) на активность нейтральной эндопептидазы, катализирующей, в частности, расщепление нейрокина А (фактор появления сухого кашля) до неактивных пептидов, т.е. для фозиноприла эта побочная реакция минимальна. ЛС отличается чрезвычайно высокой липофильностью, что позволяет хорошо проникать в ткани, тормозя циркулирующую и тканевую РАС.

Фозиноприл обладает выраженными органопротективными свойствами и имеет двойной путь выведения ЛС из организма (почками - 44-50% и через кишечник - 46-50%). Оба пути примерно одинаково участвуют в выведении фозиноприла и компенсируют друг друга. Такой механизм выведения обеспечивает безопасность применения, в том числе у лиц с сопутствующей почечной недостаточностью. Определена высокая эффективность ЛС у лиц с АГ и сахарным диабетом при наличии микроальбуминурии, что подтверждает обоснованность использования фозиноприла как ЛС первого ряда.

При АГ начинают лечение с дозы фозиноприла 10 мг 1 раз в сутки внутрь. После приема разовой дозы действие фозиноприла достигает максимума через 4–6 ч и продолжается 24 ч, обеспечивая круглосуточный контроль уровня АД. Поддерживающая доза составляет 20-40 мг однократно в сутки; максимальная суточная – 80 мг.

Форма выпуска фозиноприла - таблетки по 10 мг.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА - АРА - сартаны) - избирательно блокируют рецепторы, чувствительные к ангиотензину II типа I (AT_1 -рецепторы). Это препятствует сосудосуживающему действию ангиотензина II и активирует экскрецию альдостерона. Для БРА, как и для иАПФ, есть доказательная база по наличию положительного влияния на состояние органов-мишеней и снижение риска развития всех сердечно-сосудистых осложнений.

Преимущества БРА перед иАПФ:

- не ингибируют АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин, поэтому не потенцируются эффекты брадикинина (меньше вероятность появления сухого кашля);

- при применении БРА не возникнет «ускользание» антигипертензивного эффекта, т.к. их действие не зависит от пути синтеза ангиотензина II.

- БРА не вступают во взаимодействие и не блокируют рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы;

- не выявлено случаев выраженной артериальной гипотензии после приёма первой дозы БРА, а также синдрома отмены (синдром «рикошета») после прекращения терапии.

У человека наиболее полно изучены два типа рецепторов ангиотензина II – типы AT₁ и AT₂.

AT₁-рецепторы расположены в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга.

Большинство физиологических эффектов ангиотензина II, включая и неблагоприятные, опосредуется AT₁-рецепторами (артериальная вазоконстрикция, повышение гидравлического давления в почечных клубочках; усиление канальцевой реабсорбции натрия; усиление секреции альдостерона корой надпочечников; секреция вазопрессина, эндотелина-1; высвобождение ренина; усиление высвобождения норадреналина, активация симпатико-адреналовой системы; пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофия кардиомиоцитов, стимуляция процессов ремоделирования).

Известно, что прямой механизм гипотензивного действия БРА обусловлен ингибированием эффектов селективной стимуляции AT₁-рецепторов, а косвенные механизмы – реактивной гиперактивацией РАС в условиях блокады AT₁-рецепторов и дополнительной стимуляцией AT₂-рецепторов.

AT₂-рецепторы обнаружены почках, надпочечниках, некоторых областях мозга, репродуктивных органах, в сердце и сосудах. Дополнительная стимуляция AT₂-рецепторов характеризуется вазодилатацией, ослаблением пролиферативных процессов в отношении гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов; уменьшением гипертрофии кардиомиоцитов, натрийуретическим действием; высвобождением оксида азота и простаглицина; стимуляцией апоптоза.

Высокоспецифическая блокада AT₁-рецепторов обуславливает выраженный гипотензивный и органопротективные (кардио-, вазо- и нефропротекция) эффекты БРА.

По химической структуре выделяют 4 группы БРА:

- 1) бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- 2) небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан);
- 3) небифениловые тетразолы (телмисартан);
- 4) негетероциклические соединения (валсартан).

Среди БРА выделяют группу фармакологически активных ЛС (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан) и пролекарства (кандесартан, лозартан).

Все БРА начинают действовать плавно, в течение нескольких часов после приема однократной дозы, и продолжается до 24-х часов. При постоянном приеме выраженный эффект достигается через 2–4 недели (до 6 недель) лечения. Эти ЛС можно принимать вне зависимости от приема пищи и однократного приема достаточно, чтобы обеспечить хороший гипотензивный эффект в течение суток.

БРА абсорбируются из ЖКТ, распределяются в тканях, метаболизируются в печени и выделяются почками или имеют двойной путь выведения. Irbesartan, Losartan, Valsartan щадят мочевыделительную систему, поскольку имеют двойной путь выведения, они часто назначаются пациентам с сахарным диабетом 2 типа.

Показания к назначению БРА за последнее время расширились: АГ в т.ч. у лиц с переносимостью иАПФ; микроальбуминурией; диабетической и недиабетической ХБП; перенесенным инфарктом миокарда; фибрилляцией предсердий (в т.ч. профилакти-

ка); систолической дисфункцией левого желудочка; для снижения риска развития инсульта у пациентов с АГ и ГЛЖ; метаболическим синдромом.

Терапия БРА ассоциирована со значительно меньшей частотой отмены лечения по причине развития побочных реакций, чем другие классы ЛС, этот показатель сопоставим с плацебо (ЕОК /ЕОАГ, 2018).

Побочные реакции БРА обычно встречаются очень редко: снижение АД, диспепсия, повышение уровня калия в крови, со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, астения), а также аллергические реакции, миалгии, артралгии, боли в спине.

Противопоказания для назначения БРА: двусторонний стеноз почечных артерий; беременность с отменой ЛС за 1 месяц до ее планирования; лактация; детский возраст; дегидратация; гиперкалиемия, гиперчувствительность.

Одновременное назначение иАПФ и БРА у пациентов с АГ запрещено (класс рекомендации III, уровень доказательности A).

Взаимодействие БРА с другими ЛС

Другие антигипертензивные средства могут усиливать эффект БРА. Наиболее рациональной для БРА является их комбинация с тиазидными диуретиками: добавление диуретика в низких дозах (например, 12,5 мг гидрохлоротиазида) позволяет повысить эффективность терапии, что подтверждается результатами РКИ. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен, амилорид) или средств, повышающих содержание калия (например, гепарина, калиевых добавок и солей, содержащих калий), может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови.

Одновременное применение НПВС с БРА, может ослаблять гипотензивный эффект последних, ухудшать функцию почек и повышать уровень калия в крови. Поэтому данную комбинацию ЛС необходимо использовать с осторожностью.

Совместное назначение БРА с другими ЛС, которые могут индуцировать возникновение артериальной гипотензии как побочной реакции (трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, баклофен и амифостин), усиливает риск возникновения гипотензии. Повышение риска развития ортостатической гипотензии может быть при одновременном применении БРА и барбитуратов, антидепрессантов или употреблении алкоголя.

Лозартан (*Лозартан Нан, Презартан, Сентор*) – БРА. Лозартан и его активный метаболит (Е–3174) обладают более высоким сродством (в 1000 раз большим) к АТ₁ рецепторам, чем к АТ₂. Основной метаболит в 10 – 40 раз активнее самого лозартана. При приеме внутрь лозартан хорошо абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность ЛС ~ 33% и не зависит от приема пищи. ЛС практически не проникает через ГЭБ. Лозартан вызывает уменьшение сывороточной концентрации мочевой кислоты (урикозурическое действие). Максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3-4 часа соответственно. Почками экскретируется ~ 35%, с фекалиями – ~ 60%.

Стандартная начальная и поддерживающая доза внутрь для пациентов составляет 50 мг 1 раз/сутки. Максимальный гипотензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала приема лозартана. При необходимости доза может быть увеличена до максимальной суточной 100 мг 1 раз/сутки.

Побочные реакции лозартана - общие для всех БРА.

Форма выпуска – таблетки по 12,5 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг.

Валсартан (*Валсартан Нан, Вальсакор, Сартвал*) - БРА. Валсартан блокирует эффекты АТ₁ рецепторов наиболее выражено, в 20 тысяч раз больше, чем он блокирует рецепторы АТ₂, то есть это высокоселективное ЛС. Быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет 25%. ЛС биотрансформируется в печени с образованием неактивного метаболита. Начало гипотензивного эффекта отмечается через 2 часа после приема, максимум - через 4-6 часов; продолжительность действия - более 24 часов. T_{1/2} ~ 9 часов. Выводится валсартан через кишечник (70%) и через почки (30%).

При АГ валсартан применяют по 80 мг 1 раз в сутки. После регулярного приема максимальное снижение АД наступает через 2-4 недели. Максимальная суточная доза составляет 320 мг (делится на 2 приема).

Побочные реакции валсартана - общие для всех БРА.

Форма выпуска валсартана – таблетки по 80 мг и 160 мг.

Кандесартан (*Кандесартан-НАН, Атаканд*) – БРА. Кандесартана цилексетил является пролекарством для приема внутрь. Быстро превращается в активное вещество кандесартан посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта. Биодоступность 42%. $T_{1/2}$ кандесартана ~ 9 ч. Кандесартан, назначаемый 1 раз в сутки, обеспечивает эффективное и плавное снижение АД в течение 24 часов.

Начальная и поддерживающая доза ЛС составляет 8 мг 1 раз/сут. Начало гипотензивного действия после приема первой дозы ЛС в течение 2-х часов. На фоне терапии в фиксированной дозе максимальное снижение АД достигается в течение 4 недель. При необходимости доза может быть увеличена до 16 мг 1 раз/сут. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить АД после 4 недель применения кандесартана в дозе 16 мг/сут, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг 1 раз/сут.

Кандесартан увеличивает почечный кровоток и не изменяет или же повышает скорость клубочковой фильтрации, тогда как почечное сосудистое сопротивление и фильтрационная фракция снижаются. Прием кандесартана в дозе 8–16 мг в течение 12 недель не оказывает негативного влияния на уровень глюкозы и липидный профиль у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа.

При приеме внутрь ЛС 33% выводится почками и через печень – 67%.

Побочные реакции кандесартана - общие для всех БРА.

Форма выпуска кандесартана – таблетки по 8 мг, 16 мг или 32 мг.

Азилсартан (*Эдарби*) В 2011 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило для лечения АГ у взрослых новый представитель БРА— азилсартана медоксомил. В Республике Беларусь азилсартана медоксомил зарегистрирован как Эдарби 40 мг и 80 мг, № 28.

Азилсартана медоксомил является пролекарством, которое после перорального приема гидролизуеться в ЖКТ до активной формы — азилсартана. Важной особенностью азилсартана является его способность очень прочно связываться с AT_1 -рецепторами и медленно диссоциировать от них по сравнению с другими БРА. Биодоступность азилсартана 60 % и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5 – 3ч, а постоянная концентрации — через 5 дней. Период полувыведения составляет 11 ч, что дает возможность принимать ЛС 1 раз в день. ЛС выводится с калом (55 %) и мочой (42 %). Азилсартан проникает через ГЭБ и плацентарный барьеры.

Результаты крупных РКИ и метаанализов свидетельствуют, что сохраняя все преимущества безопасности класса БРА, азилсартан проявляет более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с другими ЛС из этого класса (кандесартан, валсартан).

При АГ назначают 40 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу повышают до 80 мг 1 раз в сутки. Начальная доза для пациентов старше 75 лет, а также при умеренной печеночной недостаточности или гиповолемии составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Клинический ПГ эффект проявляется на 2 неделе, а максимальный эффект достигается к 4 неделе приема.

Форма выпуска азилсартана – таблетки по 20 мг, 40 мг или 80 мг.

Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция (АК)) - гетерогенная группа ЛС, имеющих одинаковый механизм действия, но различающихся между собой по ряду фармакологических свойств.

Все АК препятствуют проникновению ионов кальция через мембрану клеток миокарда и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Это вызывает расширение коронарных и периферических артерий и артериол. АК, помимо вазодилатации, уменьшают чувстви-

тельность артериальных сосудов к эндогенным влияниям прессорных аминов, что ведет к уменьшению ОПСС и АД. АК, в зависимости от группы, снижают сократимость миокарда, активность синусного узла и атриовентрикулярную проводимость. Кроме того, АК снижают тонус гладких мышц пищевода, кишечника, бронхов, матки, причем максимальный эффект присущ верапамилу, а минимальный - нифедипину. Фармакологические свойства и нежелательные побочные реакции различаются у разных ЛС.

По химической структуре можно выделить следующие группы АК:

- 1) фенилалкиламины (верапамил);
- 2) бензотиазепины (дилтиазем, клентиазем и др.);
- 3) 1,4-дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, нимодипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин, никардипин, исрадипин, лерканидипин и др.);
- 4) дифенилпиперазины (циннаризин, флунаризин);
- 5) диариламинопропиламины (бепридил).

Нифедипин и другие дигидропиридины оказывают избирательное действие на мускулатуру сосудов, приводя к выраженной вазодилатации периферических артерий, не влияют на проводящую систему сердца и не вызывают значимого снижения сократительной функции миокарда. Известно, что у нисолдипина имеется избирательность действия к коронарным артериям, а у нимодипина – к мозговым.

Верапамил и другие фенилалкиламины действуют преимущественно на миокард (отрицательное хронотропное, дромотропное и инотропное действие) и в меньшей степени на сосуды.

Дилтиазем занимает промежуточное положение и слабее влияет на сосуды и миокард, чем вышеперечисленные.

Флунаризин и другие дифенилпиперазины – селективные АК с высокой тропностью к сосудам головного мозга (вазодилатация), сопровождается небольшим влиянием на тонус периферических сосудов и незначительным – на миокард.

Бепридил – неселективный АК (обладает ингибирующим влиянием как на медленные кальциевые, так и быстрые натриевые каналы). ЛС оказывает отрицательный инотропный эффект, уменьшает ЧСС, вызывает удлинение интервала QT.

Таким образом, можно классифицировать АК по происхождению и по точке приложения действия на дигидропиридиновые производные (воздействуют преимущественно на сосуды) и недигидропиридиновые (дифенилалкиламины и бензотиазепины) производные (воздействуют преимущественно на миокард и проводящую систему сердца).

Сравнительные фармакологические характеристики АК приведены в Таблице 57.

В зависимости от влияния на тонус симпатической нервной системы и ЧСС, АК делят на две подгруппы - рефлекторно увеличивающие ЧСС (производные дигидропиридина) и уменьшающие ЧСС (верапамил и дилтиазем).

Известна классификация АК по поколениям, которая представлена в Таблице 58.

АК I поколения, особенно нифедипин, характеризуются значительным и быстро наступающим эффектом, но отличаются короткой продолжительностью действия до 6,5 ч. и высокой частотой встречаемости побочных реакций. АК I поколения имеют достаточно низкую биодоступность, т.к. они подвержены значимому метаболизму в период «первого прохождения» через печень.

Таблица 57 - Сравнительные фармакологические характеристики АК

МНН	Вазодилатация	Снижение сократимости миокарда	Брадикардия	Тахикардия	Замедление АВ проводимости	Снижение тонуса ГМ ЖКТ
Верапамил	++	++	++	-	+++	+++
Нифедипин	++++	-	-	++	-	+
Дилтиазем	+++	+	+	-	+	++

АК II поколения имеют лучшие фармакологические характеристики по сравнению с ЛС I поколения, однако воздействие некоторых из них совсем непродолжительное. Помимо этого, сложно спрогнозировать какой они дадут результат, ведь концентрация лекарственных веществ в крови человека достигается за разный период времени.

Таблица 58 – Классификация антагонистов кальция по поколениям

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		ПА (пролонгированные)	ПВ (новые)	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин-retard, Фелодипин-retard Нисолдипин-retard Нерадипин-retard	Фелодипин, Исрадипин, Нимодипин, Нитрендипин Нисолдипин Нерадипин Никардипин	Лерканидипин Амлодипин
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем-retard	Клентиазем	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил-retard	Галлопамил Анипамил Фалипамил	

АК III поколения имеют более отсроченное начало действия и время появления максимального эффекта, биодоступность выше (до 80%), плавное нарастание концентрации ЛС в плазме крови (отсутствие пикообразного изменения концентрации), большую продолжительность действия и удобный для пациента режим дозирования (1 раз в сутки), наличие более селективного воздействия на ткани и меньше неблагоприятных побочных реакций.

При пероральном приеме, будучи липофильными соединениями, АК быстро и полностью всасываются. Биодоступность ЛС из группы АК очень вариабельна в связи с эффектом «первого прохождения» через печень (например, амлодипин и фелодипин, всасываются медленно, а нифедипин – быстро). Все АК быстро и полностью биотрансформируются в печени и выводятся почками преимущественно почками (80–90%), частично через печень.

Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. АК не влияют на электролитный баланс, в т.ч. на уровень калия в крови (как диуретики и ингибиторы АПФ).

АК не повышают тонус бронхов (в отличие от β -АБ) и могут применяться у лиц с АГ при наличии противопоказаний к применению β -АБ: верапамил и дилтиазем при АГ с тахикардией, а дигидропиридины – с брадикардией.

Помимо антигипертензивного АК обладают антиангинальным и антиаритмическим эффектами, снижают агрегацию тромбоцитов (нарушение синтеза проагрегантных простагландинов), достоверно уменьшают риск развития инсульта у лиц с АГ (эффективнее, чем β -АБ).

АК оказывают органопротективное (кардио-, нефропротективное) действие.

Кардиопротективный эффект обусловлен тем, что вызываемая АК вазодилатация приводит к уменьшению постнагрузки, что снижает работу сердца, потребность миокарда в кислороде и способствует регрессу ГЛЖ и улучшению диастолической функции миокарда. Нефропротективный эффект обусловлен вазодилатацией афферентных артериол почек и улучшением почечного кровотока. АК увеличивают натрийурез, что дополняет гипотензивный эффект.

При изолированной систолической АГ предпочтительно использовать дигидропиридины пролонгированного действия.

Побочные реакции АК также различаются у разных ЛС.

Возникновение отеков голеней характерно при назначении всех АК, но чаще они наблюдается при применении производных дигидропиридина.

Побочные реакции дигидропиридиновых АК чаще всего связаны с избыточной вазодилатацией, а АК, урежающие ЧСС, чаще вызывают нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Побочные реакции АК, обусловленные чрезмерным расширением сосудов: головная боль (очень часто), головокружение, артериальная гипотензия, отеки голеней; покраснение кожи лица и шеи, рефлекторная тахикардия;

Побочные реакции АК, обусловленные нарушениями проводимости: атриовентрикулярные блокады (АВ блокада), брадикардия.

Побочные реакции АК со стороны ЖКТ: запоры, гиперплазия десен.

Аллергические реакции возникают при повышенной чувствительности к АК.

Побочные реакции АК представлены в таблице 59.

Таблица 59 – Побочные реакции антагонистов кальция

Эффекты	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Головная боль	+	++	+++
Головокружение	+	++	+++
Гиперемия кожи	+	++	+++
Сердцебиение	-	+	++
Брадикардия	++	+	-
АВ блокада	++	+	-
Отеки стоп	+	++	+++
Запор	+++	+	-

Противопоказания к назначению АК:

- 1) для группы верапамила и дилтиазема — синдром слабости синусового узла, АВ блокада II-III степени, выраженная брадикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ < 40%), кардиогенный шок, артериальная гипотензия (САД ниже 90 мм рт. ст.) ;
- 2) для группы нифедипина — артериальная гипотензия (САД ниже 90 мм рт. ст.), выраженная тахикардия, значимый аортальный стеноз, обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии, острый инфаркта миокарда, кардиогенный шок.

АК и ведение пациенток с АГ во время беременности

Согласно рекомендаций ЕОК по ведению пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время беременности 2018 года, АК (больше данных для нифедипина) относят к ЛС для лечения беременных с АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

Использование нифедипина после 20 недель беременности требует тщательной оценки соотношения риск/ польза и может производиться при отсутствии других способов лечения либо их неэффективности.

Рекомендован прием нифедипина пролонгированного действия в дозе 30-60 мг/сут в 1-2 приема внутрь (после 20 нед. беременности).

Сублингвальный прием нифедипина и возможный синергизм с MgSO₄ могут привести к развитию гипотонии у матери и гипоксии у плода.

Взаимодействие АК с другими ЛС

Лекарственные взаимодействия у ЛС из группы АК различаются.

При совместном применении АК с нитратами, иАПФ, диуретиками, трициклическими антидепрессантами происходит усиление гипотензивного эффекта.

Снижается эффективность АК при одновременном использовании с ЛС, содержащими кальций, НПВС. Взаимодействие АК (группы верапамила и дилтиазема) с хинидином, прокаинамидом ведет к усилению кардиодепрессивного эффекта.

Верапамил увеличивает концентрацию дигоксина в крови, что повышает вероятность возникновения побочных реакций последнего. Дилтиазем взаимодействует с дигоксином в значительно меньшей степени, чем верапамил. При совместном назначении верапамила или дилтиазема с β -АБ может суммироваться отрицательное инотропное действие обоих ЛС, что приводит к брадикардии и значительному ухудшению функции левого желудочка.

Совместное применение нифедипина и β -АБ рекомендовано, поскольку при этом нивелируются побочные реакции обоих ЛС. Нифедипин не следует назначать совместно с нитратами т.к. это может привести к увеличению ЧСС, значительному снижению АД и появлению побочных реакций обоих ЛС.

Нифедипин (*Нифедипин, Коринфар, Кордафлекс, Нифедипин-ретард*) – селективный АК, производное 1,4 -дигидропиридина. Механизм действия см.выше.

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается. Биодоступность всех лекарственных форм составляет 40–60% вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. С белками плазмы связывается около 90% принятой дозы. После приема внутрь C_{\max} в плазме создается через 30 мин, $T_{1/2}$ – 2–4 ч. 75– 80% выводится почками в виде неактивных метаболитов и приблизительно 15-20% – с фекалиями.

Нифедипин обладает антигипертензивным и антиангинальным действием. Короткодействующий нифедипин не назначают пациентам с ИБС из-за выраженной рефлекторной активации симпатoadреналовой системы, тахикардии и повышения потребности миокарда в кислороде. Предпочтительнее следует отдавать ЛС замедленного высвобождения.

При приеме внутрь действие нифедипина проявляется через 30–60 мин и продолжается 4–6 ч, при сублингвальном применении (используют для купирования гипертензивного криза) — наступает через 15мин и достигает максимума в течение 15–45 мин.

При длительном приеме (2-3 мес) к нифедипину развивается толерантность, получены данные о наличии синдрома отмены.

Для обеспечения плавного эффекта снижения АД и минимизации побочных реакций рекомендуется применение лекарственных форм нифедипина (*нифедипин – ретард*) с замедленным освобождением действующего вещества.

Таблетки нифедипин - ретард принимают по 20 мг 2 раза в день. При недостаточно выраженном клиническом эффекте дозу ЛС постепенно увеличивают до 40 мг 2 раза в день. Максимальная суточная доза — 80 мг.

Форма выпуска нифедипина – таблетки по 10 мг, 20 мг; таблетки пролонгированного действия 20мг, 30 мг, 60 мг.

Амлодипин (Амлодин, Амлодипин ФТ, Калчек, Норваск, Стамло, Нормодипин, Кардилопин) – АК группы дигидропиридина III поколения. Применяется для постоянной ежедневной терапии АГ.

Амлодипин медленно полностью всасывается после приема внутрь, биодоступность составляет 64–80%. Благодаря высокой биодоступности и незначительной разницей между максимальной и минимальной концентрациями ЛС в крови на протяжении суток имеет предсказуемую эффективность. Индекс сосудистой селективности амлодипина - 80, это означает, что ЛС в 80 раз лучше связывается с гладкими мышцами сосудов, чем с сердечной мышцей. Таким образом, имея высокую тканевую селективность, амлодипин практически не оказывает влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость;

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 12 часов после приема. Амлодипин медленно метаболизируется в печени, и неактивные метаболиты вы-

водятся с мочой (75-80%) и калом (20-25%). Медленное всасывание, метаболизм и выведение (период полувыведения 30-50 часов) обуславливают исключительно длительное действие ЛС. В пожилом возрасте элиминация замедляется. Нарушение функции почек не влияет на концентрацию амлодипина в плазме и не удлиняет время выведения ЛС. Однако при нарушении функции печени уровень амлодипина в плазме крови значительно повышается.

Амлодипин обладает метаболическим нейтралитетом и не влияет на эректильную функцию; обладает противосклеротическим эффектом (замедляет пролиферацию ГМК сосудов, ингибируя гиперплазию интимы артерий, уменьшают способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, обладают антиоксидантным действием, благоприятно влияют на липидный профиль крови (ингибируют экспрессию гена ГМГ–КоА редуктазы и гена ЛНП), стабилизируют плазматические мембраны, тормозят проникновение свободного холестерина в стенку сосудов).

Амлодипин обладает нефропротективным действием (через 6 недель лечения увеличивается скорость клубочковой фильтрации на 16% (больше, чем у других АК), т.к. амлодипин расширяет не только афферентные, но и в большей степени эфферентные артерии); улучшают диастолическую функцию миокарда; обладает кардио- и вазопротективным эффектом; имеет антиагрегантные свойства.

Амлодипин предпочтителен: у пожилых пациентов с изолированной САГ, при сочетании АГ и ИБС, АГ с ГЛЖ, у пациентов с атеросклерозом сонных артерий.

Антигипертензивный эффект начинается спустя 8 часов после приема и продолжается больше суток (36–42 часа). Начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки. Максимальная доза 10 мг/сутки.

Побочные реакции см. выше.

Форма выпуска амлодипина - таблетки по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

Лерканидипин (*ЛеркаНАН, Леркамен, Лерканидипин-СЗ*) – АК группы дигидропиридина III поколения, который не обладает отрицательным инотропным эффектом вследствие высокой селективности к гладкомышечным клеткам сосудов.

ЛС полностью всасывается после приема внутрь, C_{max} в плазме крови достигается через 1,5–3 ч и сохраняется в течение суток.

За счет высокой степени связывания ЛС с липидной мембраной, несмотря на короткий фармакокинетический $T_{1/2}$ (8-10 часов), лерканидипин оказывает пролонгированное антигипертензивное действие (24 часа). Не кумулирует при повторном приеме.

Лерканидипин метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов. Около 50% принятой дозы выводится почками, около 50% - через кишечник.

Ввиду постепенного развития вазодилатации после начала лечения лерканидипином, у пациентов с АГ редко встречается быстрая гипотензия с рефлекторной тахикардией. Лерканидипин является метаболически нейтральным ЛС.

Лерканидипин назначают при АГ по 10 мг 1 раз в день утром, не менее чем за 15 мин до завтрака, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Если через 2 недели постоянного приема не достигнуты целевые уровни АД, то доза может быть увеличена до 20 мг. При наличии почечной или печеночной недостаточности легкой или средней тяжести начальная доза — 10 мг, увеличение дозы до 20 мг/сут следует проводить с осторожностью.

Одновременный прием лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (изофермент цитохрома P450 печени), такими как кетоконазол, итраконазол, эритромицин приводит к повышению концентрации ЛС в крови и усилению антигипертензивного эффекта.

Форма выпуска лерканидипина - таблетки по 10 мг и 20 мг.

Верапамил (*Верапамил, Изоптин*) – АК, производное фенилалкиламина. Механизм действия см. выше. Верапамил действует преимущественно на миокард (отрицательное хронотропное, дромотропное и инотропное действие) и в меньшей степени на сосуды.

Верапамил оказывает антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое действие.

После приема внутрь всасывается более 90% дозы, биодоступность составляет 20–35% вследствие метаболизма при «первом прохождении» через печень (увеличивается при длительном приеме в больших дозах). T_{max} составляет 1–2 ч (таблетки), 5–7 ч (таблетки пролонгированного действия) и 7–9 ч (капсулы пролонгированного действия). Связывается с белками плазмы на 90%.

При приеме внутрь начало действия верапамила через 1–2 ч, а при в/в введении антиаритмический эффект развивается в течение 1–5 мин (обычно менее 2 мин), гемодинамические эффекты — в течение 3–5 мин. Продолжительность действия 8–10 ч (таблетки) или 24 ч (таблетки пролонгированного действия). При в/в введении верапамила антиаритмический эффект продолжается около 2 ч, гемодинамический — 10–20 мин.

Выводится в основном почками и с фекалиями (около 16%). Проникает в грудное молоко, проходит через плаценту. Антиангинальный эффект носит дозозависимый характер, толерантности не возникает.

Разовая доза для приема внутрь верапамила составляет 80–120 мг и принимается 3 раза/сутки. Пролонгированная форма верапамила принимается по 240 мг 1 /сутки.

Побочные реакции см. выше.

Форма выпуска верапамила - таблетки по 40 мг, 80 мг, 120 мг; таблетки пролонгированного действия 240 мг; ампулы по 2 мл с 0,25% раствором для инъекций.

Дилтиазем (*Дилтиазем, Дилтиазем ретард*) - АК бензотиазепинового ряда, снижает АД, увеличивает почечное кровообращение и уменьшает агрегацию тромбоцитов. Дилтиазем занимает промежуточное положение между нифедипином и верапамилем и слабее влияет на сосуды и миокард, чем вышеперечисленные.

Дилтиазем всасывается и метаболизируется почти полностью и только 0,1–4% выделяется почками в неизмененном виде. Биодоступность составляет 40–65%. Разовая доза составляет по 30–60 мг и принимается 3–4 раза/сутки (360 мг max.сут). Пролонгированная форма принимается 1–2 раза/сутки.

Оказывает гипотензивный, антиангинальный и антиаритмический эффект.

Побочные реакции отмечаются редко (см. выше).

Форма выпуска дилтиазема - таблетки и капсулы по 60 мг и 90 мг.

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) — это неоднородный по клинико-фармакологическим (КФ) характеристикам класс ЛС, обратимо блокирующих β -адренорецепторы (β -АР).

В организме имеются различные типы β -адренорецепторов, которые распространены неравномерно: в миокарде и в ЮГА преобладают β_1 -АР, в других внутренних органах (в т.ч. бронхи, миометрий) и сосудах — β_2 -АР.

β -АБ снижают АД вследствие блокады β_1 -АР миокарда (уменьшение частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) и снижением сердечного выброса) и ЮГА (снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме), а также в результате перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса. Кроме этого, снижение АД осуществляется за счет блокады пресинаптических β_2 -АР (уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон), влияния на сосудодвигательные центры в головном мозге.

В настоящее время на аптечном рынке представлено большое количество лекарственных средств из группы β -АБ. Некоторые фармакокинетические параметры β -АБ представлены в таблице 60.

По дополнительным КФ эффектам различают «чистые» β -АБ и ЛС со слабым агонистическим эффектом на те же рецепторы (ВСА - внутренняя симпатомиметическая активность). С наличием ВСА в β -АБ связывают их меньшее влияние на ЧСС, на сокра-

тимность миокарда. При физической или психологической нагрузке «срабатывает» блокирующее действие, а в покое – частично стимулирующее. ЛС с наличием ВСА не оказывают протективного действия при ИБС, ХСН. Перечень β -АБ с и без ВСА представлен в Таблице 61.

Таблица 60 - Основные фармакокинетические параметры β -АБ

МНН	Липо-фильность	Местное анестезирующее действие	Т-50 (часы)	Связь с белками (%)	Биодоступность (%)	ВСА*	Выведение (%)	
							печенью	почками
Атенолол	низкая	нет	6-9	5	40-50	нет	10	90
Бетаксолол	низкая	слабое	15-20	50	90	нет	25	75
Бисопролол	низкая	нет	10-12	30	90	нет	50	50
Метопролол	умеренная	есть	3-4	10	50	нет	100	0
Пропранолол	высокая	есть	2-5	93	30-40	нет	100	0
Соталол	низкая	нет	7-18	0	> 90	нет	20	80

Примечание: *ВСА - внутренняя симпатомиметическая активность.

Выделяют селективные β -АБ (действуют преимущественно на β_1 -АР) и неселективные β -АБ (действуют как на β_1 -АР, так и на β_2 -АР). Кардиоселективность – одна из основных КФ характеристик β -АБ, обуславливающих безопасность (низкую частоту побочных реакций) данного класса ЛС. Селективность носит условный характер, так как с увеличением дозы она уменьшается. Блокада β_2 -АР способствует проявлению только соответствующих побочных реакций ЛС. Перечень селективных и неселективных β -АБ представлен в Таблице 61.

ЛС карведилол обладает β_1 , β_2 и α -блокирующими эффектами, что очень значимо при ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Действует как за счет прямого уменьшения работы сердца, так и за счет периферической вазодилатации резистивных сосудов.

ЛС небиволол избирательно блокирует β_1 -АР и модулирует образование эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота.

ЛС соталол, являясь неселективным β -АБ, способен блокировать калиевые каналы кардиомиоцитов (свойства антиаритмических препаратов III класса).

Таблица 61 – Классификация β -АБ

β_1 , β_2 -АБ (неселективные)			β_1 -АБ (селективные)	
без ВСА	с ВСА	с блокадой α_1 -адренорецепторов	без ВСА	с ВСА
Пропранолол Надолол Метипролол Соталол Тимолол	Бопиндолол Оксспренолол Пиндолол Алпренолол	Карведилол Лабетолол	Атенолол Бетаксолол Бисопролол Метопролол Небиволол Талинолол Эсмолол	Ацебуталол

По растворимости β -АБ в водной среде и липидах различают:

- 1) липофильные (пропранолол, метопролол, талинолол, бетаксолол, небиволол, окспренолол, карведилол, алпренолол);
- 2) гидрофильные (атенолол, надолол, соталол, эсмолол, лабетолол);
- 3) липогидрофильные (бисопролол, ацебуталол, пиндолол, бопиндолол).

Первая группа хорошо всасывается в кишечнике, метаболизируется в печени на 80-100%, ЛС хорошо проникают через ГЭБ. При патологии печени следует уменьшить дозу этих средств или их вообще не назначать при АГ. Назначение гидрофильных ЛС ограничивают при почечной недостаточности.

КФ эффекты, кроме снижения АД, селективных β_1 -АБ включают преимущественно кардиальные: отрицательный хронотропный эффект, уменьшают возбудимость и сократимость миокарда, замедляют проведение импульсов через АВ-узел.

КФ эффекты неселективных β -АБ дополнительно включают эффекты связанные с блокадой и β_2 -АР: увеличение тонуса гладких мышц бронхов и сократимости матки; сужение резистивных сосудов и повышение общего сопротивления току крови может ухудшать кровоснабжение в конечностях; торможение липолиза при этом повышается уровень триглицеридов и снижение содержания холестерина ЛПВП; активация синтеза гликогена из глюкозы в печени и угнетение гликогенолиза, что может привести к гипогликемии, особенно на фоне применения гипогликемических ЛС у пациентов с сахарным диабетом.

Кроме этого, имеются и другие клинически значимые эффекты β -АБ : тормозят синтез АГТ-II в сосудах; стимулируют синтез простациклина эндотелием сосудов; усиливают секрецию предсердного натрийуретического фактора в ответ на физическую нагрузку; усиливают моторику ЖКТ; расслабляют детрузор мочевого пузыря, особенно на фоне психо-эмоционального стресса (плохо действуют при ДГПЖ); уменьшают секрецию слезных желез, особенно у лиц, пользующимися контактными линзами.

Таким образом, β -АБ оказывают гипотензивный, антиангинальный и антиаритмический эффекты.

Отдельные β -АБ (бетаксолол, бисопролол, надолол, небиволол) обладают длительным $T_{1/2}$, большой продолжительностью действия и, соответственно, плавным изменением кривой концентрации ЛС в течение суток. Это позволяет назначать их 1 раз в сутки и тем самым повышать приверженность к лечению пациентов с АГ.

Согласно ЕОК/ЕОАГ, 2018г, по данным РКИ и метаанализов пациентов с АГ, β -АБ по сравнению с плацебо показали существенное уменьшение риска инсультов, СН и основных ССС. При сравнении с другими АГС, β -АБ оказывают аналогичное действие в отношении предупреждения основных ССС, за исключением меньшей эффективности относительно профилактики инсультов. β -АБ оказывают несколько меньший эффект на обратное развитие ГЛЖ, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, аортальную жесткость и ремоделирование мелких сосудов, чем блокаторы РАС и АК. Кроме того, их влияние на смертность после перенесенного ИМ в отсутствие дисфункции ЛЖ не установлено. β -АБ, как и диуретики и особенно их комбинации, ассоциируются с увеличением риска впервые выявленного СД у предрасположенной категории пациентов (в основном, с метаболическим синдромом). Профиль их побочных реакций также несколько менее благоприятный, чем у блокаторов РАС, что приводит к повышению риска отмены лечения в условиях реальной практики.

Исследования, оценивавшие **небиволол**, продемонстрировали его большую эффективность в отношении центрального АД, аортальной жесткости, эндотелиальной дисфункции и т.п. ЛС не повышает риск развития сахарного диабета и обладает более благоприятным метаболическим профилем, чем классические β -АБ, а также не обладает негативным действием на сексуальную функцию.

Показание к назначению β -АБ для лечения лиц с АГ имеет значение в особых клинических ситуациях, таких как стенокардия, контроль частоты сердечного ритма, у пациентов после ИМ, ХСН с низкой ФВ (карведилол, метопролол сукцинат МВ, бисопролол и небиволол (для лиц старше 70 лет) – уменьшают смертность на 34-35%);, а также в качестве альтернативы иАПФ и БРА у молодых женщин, планирующих беременность или находящихся в репродуктивном возрасте.

Показаниями также к назначению β -АБ у лиц с АГ при повышенном тоне СНС; сопутствующие: желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия и тиреотоксикоз.

Противопоказания к назначению β -АБ: синусовая брадикардия (менее 50 ударов в 1 мин.) или СССУ; атриовентрикулярная блокада II– III степени; кардиогенный шок; бронхиальная астма или ХОБЛ (для неселективных β -АБ); тяжелый облитерирующий эн-дартериит и атеросклероз сосудов нижних конечностей; гиперчувствительность.

Необходимо соблюдать осторожность у лиц с сахарным диабетом, отдавая предпочтение селективным β_1 -АБ.

Побочные реакции β -АБ носят фармакодинамический и дозозависимый характер.

Побочные реакции, обусловленные блокадой β_1 -АР:

- брадикардия;
- атрио-вентрикулярная блокада;
- чрезмерное снижение АД ;
- снижение сократимости миокарда;
- синдром отмены (при применении β_1 -АБувеличивается количество β -АР в миокарде, а при отмене данных ЛС резко повышается ответ организма на катехоламины). Синдром отмены может вызватьгипертензивный криз, инфаркт миокарда, обострение стенокардии, внезапную коронарную смерть.

Побочные реакции, обусловленные блокадой β_2 -АР. – возникают там, где имеются исходные (часто клинически скрытые) изменения функции β_2 -АР в том или ином органе, а прием β -АБ лишь манифестирует эти отклонения:

- усиление дискинезии ЖКТ;
- нарушение периферического кровообращения.
- нарушение углеводного обмена;
- нарушение липидного обмена;
- приблизительно у 5% пациентов (при приеме пропранолола - у 10-28%) наблюдаются эректильные дисфункции (бисопролол практически этого не вызывает);
- в ранние сроки беременности может быть задержка роста плода, в III триместре ЛС усиливают тонус матки и родовую деятельность. Это свойственно неселективным β -АБ.

- снижение физической работоспособности, повышение утомляемости и общей слабости объясняют уменьшением УО и угнетением липолиза (блокада β_1 -АР миокарда, блокада β_2 -АР в печени);

- ПР со стороны ЦНС чаще наблюдается при применении липофильных β -АБ. Наблюдаются депрессия, кошмарные сновидения и другие симптомы, β -АБ с ВСА могут вызвать тремор конечностей, судорожные подергивания других мышечных групп.

β -АБ и ведение пациенток с АГ во время беременности

Согласно рекомендаций ЕОК по ведению пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время беременности 2018 года, лабеталол относят к ЛС выбора среди β -АБ для лечения беременных с АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

β -АБ могут привести к развитию брадикардии плода; соответственно, при их назначении необходимо тщательно подбирать препарат и дозу, желательно избегать использования атенолола.

Взаимодействие β -АБ с другими ЛС

β -АБ применяются в комбинации с другими основными классами АГС при наличии у пациентов стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или с целью контроля ЧСС.

Рациональным является совместное применение β -АБ с дигидропиридиновыми АК. Следует отметить, что назначение комбинации β -АБ/диуретик способствует увеличению числа случаев впервые выявленного СД у предрасположенных пациентов по сравнению с другими комбинациями (ЕОК/ЕОАГ,2018).

Сочетание β -АБ с нитратами эффективно и снижает риски развития побочной реакции нитратов в виде тахикардии.

Среди АГС запрещено лишь сочетание β -АБ и недигидропиридиновых АК. Это связано с усилением кардиодепрессивного эффекта (выраженная брадикардия, АВ-блокада). Также потенциально опасна комбинация β -АБ с другими антиаритмическими ЛС или дигоксином.

β -АБ усиливают действие варфарина.

Прямой ингибитор ренина

Алискирен (*Расилез*) – селективный ингибитор ренина непептидной структуры. По механизму обратной связи при снижении ОЦК и почечного кровотока происходит секреция ренина почками и активация РАС. Известно, что ангиотензин II уменьшает секрецию ренина по механизму отрицательной обратной связи, но ЛС, блокирующие РАС (иАПФ и БРА), подавляют эту отрицательную обратную связь, приводя к компенсаторному повышению ренина в плазме крови.

Алискирен, в отличие от иАПФ и БРА, блокирует РАС в первичной точке ее активации, ограничивая скорость остальных реакций, и нейтрализует ингибирование отрицательной обратной связи, в результате чего снижается активность ренина, а также концентрация ангиотензина I и ангиотензина II.

После приема внутрь T_{\max} алискирена в плазме крови составляет 1–3 ч, биодоступность – 2,6%, связь с белками – 47–51%. Период полувыведения алискирена составляет 40 ч (от 34 до 41 ч). При ежедневном приеме 1 раз/сут равновесная концентрация алискирена в плазме крови достигается между 5 и 7-м днем. Выводится в неизменном виде кишечником (91%).

При АГ начальная и поддерживающая доза алискирена для приема внутрь, независимо от приема пищи, составляет 150 мг 1 раз в сутки. При отсутствии эффекта в течение 2 недель, дозу можно увеличить до 300 мг 1 раз в сутки.

По данным РКИ доказано наличие кардиопротективного и нефропротективного эффектов алискирена. Но, согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2018г., в исследовании по алискерену не удалось улучшить прогноз пациентов, госпитализированных по поводу ХСН в течение 6 или 12 месяцев, и в настоящее время данное ЛС не рекомендуется в качестве альтернативы иАПФ или БРА.

Противопоказания к назначению алискирена: гиперчувствительность, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая ХПН (креатинин более 150 мкмоль/л – для женщин, более 177 мкмоль/л – для мужчин и/или показатель клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), нефротический синдром, реноваскулярная гипертензия, гемодиализ, одновременный прием циклоспорина, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью должен быть прием алискирена при: снижении ОЦК, гипонатриемии, гиперкалиемии, сахарном диабете, одностороннем или двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, состоянии после трансплантации почки.

Побочные реакции: ангионевротический отек, кожная сыпь, диарея.

Взаимодействие алискирена с другими ЛС

Одновременное назначение алискирена рекомендовано с диуретиками, АК и β -АБ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Не рекомендуется совместный прием алискирена с иАПФ, БРА у пациентов с СД и/или сниженной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин) (класс рекомендаций III, уровень доказательности C).

Форма выпуска алискерена - таблетки по 150 мг и 300 мг.

Антигипертензивные ЛС центрального действия:

- агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (метилдопа),

- агонисты центральных α_2 -адренорецепторов и агонисты имидазолиновых рецепторов типа 1 (клонидин),
- агонисты центральных I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин);

Метилдопа (*Dopagit*) - агонист центральных α_2 -адренорецепторов, оказывает гипотензивный эффект через образование активного метаболита (альфа-метилнорадреналина), который вызывает снижение симпатического тонуса путем стимуляции центральных пресинаптических α_2 -адренорецепторов; замещает эндогенный допамин в дофаминергических нервных окончаниях (метилдопа выступает в качестве ложного нейромедиатора); уменьшает содержание в тканях серотонина, допамина и норадреналина за счет угнетения активности фермента ДОФА-декарбоксилазы и умеренно подавляет активность ренина в плазме крови. Метилдопа умеренно снижает сердечный выброс и ЧСС.

После приема внутрь биодоступность составляет ~ 50%. Биотрансформация начинается уже в слизистой ЖКТ (образуются ортосульфированные производные). Проникает в ЦНС, где ~10% принятой дозы декарбоксилируется и бета-гидроксилируется в альфа-метилдофамин, а затем – в альфа-метилнорадреналин. Преимущественно выводится почками (~ 70%) в неизмененном виде.

Согласно рекомендации ЕОК по ведению пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время беременности 2018 года, **метилдопа считается ЛС выбора для лечения беременных с АГ** (класс рекомендаций I, уровень доказательности В).

Назначают внутрь по 250 мг 2–3 раза в сутки, при необходимости повышая дозу до достижения терапевтического эффекта, а затем переходят на поддерживающее лечение 0,5-2,0 г/сут в 2-4 приема внутрь.

Для предупреждения развития синдрома отмены рекомендуется постепенное снижение дозы. Пациентам с нарушением функции почек необходимо уменьшить разовую дозу.

Метилдопа вызывает седацию, которая уменьшается через 2–3 нед после начала лечения. Максимальное снижение АД наступает через 4–6 ч и продолжается 1–2 суток.

Противопоказания: гиперчувствительность, гепатит, цирроз печени, печеночно-почечная недостаточность, феохромоцитома, депрессивные состояния, острый инфаркт миокарда, ЦВБ, аутоиммунная гемолитическая анемия, коллагеноз, паркинсонизм, порфирия, одновременное применение ингибиторов МАО, леводопы.

Метилдопа имеет много побочных реакций: седативное действие, сонливость, депрессия, сухость во рту, брадикардия, диспептические расстройства, из-за блокады D-рецепторов провоцирует явления паркинсонизма и гиперпролактинемии, гинекомастия, галакторея, аменорея, нарушение функции печени с развитием холестаза, желтуха, редко – миокардит, перикардит, панкреатит, диарея, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лептина

Форма выпуска метилдопы - таблетки по 250 мг.

Клонидин (*Клофелин, Гемитон*) – агонист центральных α_2 -адренорецепторов и агонист имидазолиновых рецепторов типа 1. Механизм действия: возбуждает центральные α_2 -адренорецепторы и I_1 -имидазолиновые рецепторы, что приводит к угнетению нейронов сосудодвигательного центра продолговатого мозга и снижает импульсацию в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне. В связи с понижением тонуса симпатических нервов уменьшается высвобождение ренина и ЧСС. Длительное применение сопровождается задержкой воды в организме.

Клонидин хорошо всасывается из ЖКТ. После приема внутрь биодоступность составляет 75%. Начало действия при приеме внутрь через 30–60 мин, Максимальный эффект – через 2–4 ч и сохраняется ~ 5 ч. Длительность действия 6 - 8 ч. Хорошо проникает через ГЭБ. Выводится в основном почками в неизмененном виде. При быстром внутри-

венном введении возможно непродолжительное повышение АД в связи со стимуляцией периферических адренорецепторов.

Противопоказания к применению клонидина: гиперчувствительность, кардиогенный шок, артериальная гипотензия, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, облитерирующие заболевания периферических артерий, АВ-блокада II–III степени, выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, депрессия, порфирия, одновременное применение трициклических антидепрессантов и этанола, беременность, лактация. Ограничения к применению: недавно перенесенный инфаркт миокарда, печеночная и/или почечная недостаточность.

Побочные реакции клонидина: астения, сонливость, тревожность, нервозность, головная боль, головокружение, ночное беспокойство, эйфория, седативный эффект (более выражен у пожилых), депрессия, сухость во рту, брадикардия, ортостатическая гипотензия; при быстром в/в введении – повышение АД (кратковременное), кожная сыпь, зуд, задержка Na^+ и воды, проявляющаяся отеками стоп и лодыжек; заложенность носа, снижение потенции и/или либидо, синдром отмены.

При АГ начинают прием клонидина с малых доз по 0,075 мг 2–3 раза в день, внутрь во время или после еды. При недостаточно выраженном гипотензивном эффекте разовую дозу увеличивают через каждые 2–3 дня на 0,1 мг в сутки. У лиц пожилого возраста, особенно с проявлением склероза сосудов головного мозга, лечение начинают с дозы 0,0375 мг. Суточные дозы обычно 0,3 – 0,45 мг, максимально 1,2–1,5 мг.

При гипертензивных кризах клонидин применяют по 0,075–0,15 мг внутрь или 0,01% раствор по 0,5–1 мл в/м или в/в.

Формы выпуска клонидина – таблетки по 0,075 мг, 0,15 мг и 0,3 мг; 0,01% раствор в ампулах по 1 мл.

Моксонидин (Моксодин, Моксонидин –ЛФ, Стопкриз, Физиотенз, Моксонидин Сандоз) – селективный агонист имидазолиновых рецепторов 1 типа, расположенных в вентролатеральном отделе продолговатого мозга, стимуляция которых приводит к подавлению активности вазомоторного центра, снижению избыточной активности симпатической нервной системы, что ведет к уменьшению ОПСС и снижению уровня АД с урежением ЧСС.

Моксодин быстро всасывается в ЖКТ и имеет биодоступность 78%. Максимальная концентрация ЛС после приема внутрь достигается в течение 1 часа, а развитие эффекта через 2–4 ч. Моксодин проникает через ГЭБ. ЛС метаболизируется в печени, выводится почками на 90%. Период полувыведения моксонидина 2–3 ч., а продолжительность действия более 12 ч (медленно выводится из ЦНС и на длительное время уменьшает концентрацию адреналина в плазме).

Отличительной особенностью моксонидина является способность улучшать углеводный и липидный обмены: уменьшает резистентность тканей к инсулину, снижает уровень лептина (гормон, продуцируемый адипоцитами) и глюкозы в крови; уменьшает уровень триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень ХС ЛПВП.

У пациентов с избыточной массой тела прием моксонидина приводит к уменьшению веса. Моксонидин обладает органопротективным действием: уменьшает ГЛЖ и микроальбуминурию, улучшает диастолическую функцию сердца и когнитивные функции мозга.

Рекомендуется назначение моксонидина для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом или с сахарным диабетом 2 типа в комбинации с иАПФ, БРА, АК.

Противопоказания к применению моксонидина: гиперчувствительность, ангионевротический отек в анамнезе, синдром слабости синусового узла, АВ блокада II–III степени, выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд./мин), тяжелые нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность (IV ФК по NYHA), нестабильная стенокардия, выраженные нарушения функции печени и/или почек, болезнь Паркинсона, депрессивные состояния, глаукома, беременность, лактация, возраст до 18 лет

Побочные реакции: сухость во рту, боли в эпигастрии, повышенная утомляемость, головная боль, бессонница или сонливость.

Назначают внутрь, начиная с 0,2 мг 1 раз в сутки, при необходимости через 3 недели повышая дозу до 0,4 мг на 1 или 2 приема. Макс. сут. доза – 0,6 мг на 2 приема.

Антигипертензивный эффект развивается в течение 2–4 часов и длится ~12 часов.

Форма выпуска моксонидина - таблетки по 0,2 мг, 0,3 и 0,4 мг.

Урапидил (*Тахибен, Эбрантил*) – АГС имеет центральный и периферический механизмы действия: блокируя постсинаптические α_1 -адренорецепторы (препятствует связыванию с ними нейромедиатора норэпинефрина) снижает ОПСС; стимулирует серотониновые 5-НТ_{1А}-рецепторы сосудодвигательного центра головного мозга (ингибирует рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы); имеет слабое β -адреноблокирующее действие. ЛС не вызывает ортостатической гипотензии и рефлекторной тахикардии, не оказывает влияния на углеводный обмен и обмен мочевой кислоты, не задерживает жидкость в организме.

После внутривенного введения 25 мг урапидила концентрация ЛС снижается в 2 фазы: сначала происходит быстрое снижение (α -фаза), а затем медленное (β -фаза). Большая часть урапидила метаболизируется в печени. Основным метаболитом является урапидил, гидроксильированный в 4-м положении бензольного кольца, который практически не обладает ПГ активностью, а О-деметилованный метаболит урапидила образуется в очень малых количествах и обладает практически той же активностью, что и урапидил. 50-70% урапидила и его метаболитов (15% в виде активного ЛС) выводится через почки, остальное выводится через кишечник в виде неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ после внутривенного струйного введения составляет 2,7 ч (1,8–3,9 ч). ЛС проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Применение урапидила при гипертензивном кризе; АГ тяжелой и очень тяжелой степени, устойчивой к терапии АГ:

- 0,5% раствор (5 мг/мл) урапидила вводят по 10-50 мг (2-10 мл) внутривенно, медленно под контролем АД. Снижение АД в течение 5 мин после введения ЛС. Введение урапидила в дозе 10-50 мг можно повторить в зависимости от ответа АД.

Для поддержания АД, достигнутого после внутривенного введения ЛС, проводят внутривенную инфузию или вливание с помощью шприцевого инфузионного насоса. Максимальное допустимое количество составляет 4 мг урапидила на 1 мл раствора для инфузий. Скорость инфузии зависит от АД пациента. Рекомендуемая начальная максимальная скорость инфузии составляет 2 мг/мин. Поддерживающая доза: 9 мг/ч внутривенно капельно, т.е. 250 мг урапидила (10 ампул по 5 мл) растворить в 500 мл раствора для инфузий (1 мг = 44 капли ~2,2 мл), вводить под контролем АД.

Противопоказания к применению урапидила: гиперчувствительность, открытый Боталлов проток, коарктация аорты и артериовенозный шунт (за исключением случаев, когда шунт для диализа гемодинамически неактивен); беременность, лактация и возраст до 18 лет.

Побочные реакции: головокружение, головная боль, утомляемость, тошнота, рвота, повышенная потливость, тахикардия или брадикардия, аритмия.

Форма выпуска урапидила – 0,5% раствор (5 мг/мл) по 5 мл или 10 мл.

Современная стратегия фармакотерапии АГ с позиции доказательной медицины.

Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2018г, современная эффективная стратегия фармакотерапии АГ должна соответствовать требованиям:

1) использовать комбинированную терапию у большинства пациентов с АГ, особенно с учетом более низких целевых уровней АД;

- 2) использовать стратегию «одной таблетки» у большинства пациентов с целью повышения приверженности к лечению;
- 3) использовать алгоритмы лечения, которые будут просты и реализуемы на практике.

Стартовую и поддерживающую моно- или комбинированную терапию при АГ следует проводить с использованием основных классов (иАПФ, БРА, АК, диуретики, β -АБ) АГС (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

ЕОК/ЕОАГ 2018г рекомендуют при выборе терапии для пациентов с АГ отдавать предпочтение комбинациям:

иАПФ или БРА + АК и/или тиазидный/тиазидоподобный диуретик (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

В основе вышеперечисленных комбинаций лежит взаимодополняющее действие ЛС, поскольку АК и диуретики ведут к стимуляции РАС, что нивелирует совместное назначение иАПФ или БРА. Также эти комбинации уменьшают риски развития побочных реакций, характерных для монотерапии АК или диуретиками, т.к. снижают риск гипокалиемии, связанной с приемом диуретиков, и периферических отеков, обусловленных приемом АК. Данные комбинации обеспечивают блокаду РАС, что значимо для многих лиц с АГ (например, при наличии СД, ГЛЖ, протеинурии).

Совместное применение иАПФ и БРА повышает частоту побочных реакций и не рекомендуется к применению (класс рекомендаций III, уровень доказательности A).

Комбинация **АК+диуретик** также обладает доказательной базой, полученной в ходе РКИ, но это сочетание не включает блокаду РАС, требуемую многим пациентам.

В новых рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2018г сказано, что назначение **комбинации β -АБ с любым из основных классов АГС** при наличии у лиц с АГ особых клинических ситуаций, например, стенокардии, перенесенного ИМ, сердечной недостаточности (СН) или необходимости контроля ЧСС (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Доступны фиксированные комбинации β -АБ с иАПФ, АК и диуретиками.

Фиксированные комбинации ЛС – это наличие нескольких ЛС из разных фармакологических групп в одной таблетке. В настоящее время доступно большое число фиксированных комбинаций ЛС в одной таблетке с разными дозами ЛС, что дает возможность увеличения дозы одного ЛС, не изменяя дозу другого. Современные фиксированные комбинации содержат основные классы АГС, например:

- **Лозартан плюс** (лозартан 50 или 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25мг);
- **Лизиноприл плюс** (амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг);
- **Нолипрел** (периндоприл 2,5мг + индапамид 0,625мг);
- **Нолипрел А форте** (периндоприл 5 мг + индапамид 1,25мг);
- **Нолипрел А би-форте** (периндоприл 10 мг + индапамид 2,5мг);
- **Аккузид** (квинаприл 10 или 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 или 25мг);
- **Энап Н** (эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 25мг);
- **Энап НL** (эналаприл 10 или 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);
- **Ко-Диован** (валсартан 80 или 160 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг);
- **Эксфорж** (амлодипин 5 или 10 мг + валсартан 80 или 160 мг);
- **Конкор АМ** (бисопролол 5 или 10 мг + амлодипин 5 или 10 мг);
- **Престилол** (бисопролол 5мг + периндоприл 5 или 10 мг);
- **Трипликсам** (периндоприл 5 или 10 мг + индапамид 1,25 или 2,5мг + амлодипин 5 или 10мг).

В рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2018г также представлены **противопоказания к назначению основных групп АГС** (Таблица 62). Исключена хроническая обструктивная болезнь легких, как относительное противопоказание к применению β -АБ. Другие изменения по сравнению с рекомендациями ЕОК/ЕОАГ 2013 г. представлены в Таблице 62.

Алгоритм фармакотерапии АГ.

Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2018 г., был разработан алгоритм АГТ:

1) У большинства пациентов начало лечения с назначения фиксированных комбинаций двух ЛС для улучшения скорости, эффективности и предсказуемости снижения АД.

Таблица 62 – Противопоказания к назначению основных классов АГС

Класс АГС	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Диуретики (тиазидные / тиазидоподобные)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
β-блокаторы	Бронхиальная астма Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высоких степеней Брадикардия (ЧСС<60 в мин)*	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные лица
Дигидропиридиновые АК		Тахикардия Сердечная недостаточность (ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ФК III-VI) Исходная тяжелая отечность нижних конечностей*
Недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем)	Синоатриальная и атриовентрикулярная блокада высоких степеней Тяжелая дисфункция левого желудочка (ФВ ЛЖ<40%) Брадикардия (ЧСС<60 в мин)*	Запоры*
иАПФ	Беременность Ангioneвротический отек в анамнезе Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) 2-сторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции*
БРА	Беременность Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) 2-сторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста без надежной контрацепции*

Примечания: * – изменения по сравнению с рекомендациями 2013 г.

2) Предпочтительными двойными комбинациями являются сочетание блокаторов РАС (иАПФ или БРА) с АК или диуретиком. Комбинация β-АБ с любым из основных классов АГС: при наличии у лиц с АГ особых клинических ситуаций, например, стенокардии, перенесенного ИМ, СН или необходимости контроля ЧСС.

3) Монотерапия может использоваться у пациентов низкого риска с АГ 1-й степени, у которых САД<150 мм рт.ст., а также у пациентов очень высокого риска с высоким нормальным АД, или у ослабленных пожилых старше 80 лет.

4) Если АД не контролируется на фоне приема фиксированной комбинации двух ЛС, следует использовать комбинацию трех препаратов (блокатора РАС, АК и диуретика) в одной таблетке.

5) Добавить спиронолактон для лечения резистентной гипертензии при отсутствии противопоказаний.

6) Использовать другие классы АГС, когда не удается достичь контроля АД с помощью вышеперечисленных методов терапии.

Этот алгоритм лекарственной терапии пациентов с неосложненной АГ, согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2018г, приведен в Таблице 63.

Таблица 63 - Алгоритм лекарственной терапии неосложненной АГ (ЕОК/ЕОАГ 2018)

Этапы терапии	Комбинации ЛС	Примечания
Начальная терапия (двойная комбинация в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК или ТД	Возможна монотерапия для пациентов низкого риска с АГ I ст (САД <150 мм рт.ст.) или у очень пожилых (≥ 80 лет) или ослабленных пациентов
Шаг 2 (тройная комбинация в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + ТД	
Шаг 3 (тройная комбинация в 1 таблетке + спиронолактон, при его непереносимости, другое ЛС)	Резистентная АГ (добавить спиронолактон (25-50мг/сутки) или другой диуретик, α - или β -АБ	Рассмотреть направление в специализированный центр для дополнительного обследования
Назначение β -АБ целесообразно на любом этапе терапии при наличии особых клинических ситуаций, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.		

Примечание: этот алгоритм подходит для большинства пациентов с поражением органов - мишеней, цереброваскулярной болезнью, сахарным диабетом и заболеваниями периферических артерий

Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2018г, при сочетании АГ с ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,72 м² вне зависимости от наличия протеинурии) необходима замена ТД на петлевые диуретики при снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,72 м² (Таблица 64).

Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОАГ 2018 г, предложен алгоритм лекарственной терапии АГ в сочетании с сердечной недостаточностью для пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (СН-нФВ) в Таблице 65. Рекомендовано применение иАПФ или БРА и β -АБ, а также, при необходимости диуретиков и/или АМР (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Если целевое АД не достигнуто, то возможно добавление дигидропиридиновых (амлодипин, фелодипин) АК (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Поскольку ни одна группа ЛС не доказала своего превосходства у пациентов с сохраненной ФВ, можно применять все 5 классов ПГ ЛС (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Если антигипертензивная терапия не требуется, то лечение следует проводить в соответствии с рекомендациями по сердечной недостаточности.

Согласно алгоритму лекарственной терапии АГ в сочетании с ИБС, для пациентов с перенесенным ИМ в состав терапии рекомендовано включить β -АБ и блокаторы РАС; при наличии стенокардии – β -АБ и/или АК (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) (Таблица 66).

Таблица 64 – Алгоритм лекарственной терапии АГ в сочетании с ХБП (ЕОК/ЕОАГ2018 г)

Этапы терапии	ЛС	Примечания
Начальная терапия (двойная комбинация в 1 таблетке)	иАПФ или БРА+АК или иАПФ или БРА+ ТД/ТПД (или петлевой диуретик*)	Назначение β-АБ целесообразно на любом этапе терапии при наличии особых клинических ситуаций, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.
Шаг 2 (тройная комбинация в 1 таблетке)	иАПФ или БРА + АК + ТД (или петлевой диуретик*)	
Шаг 3 (тройная комбинация в 1 таблетке + спиронолактон или другое ЛС)	Резистентная АГ (добавить спиронолактон** (25-50мг/сутки) или другой диуретик, α- или β-АБ	

Примечание *– если СКФ<30 мл/мин/1,72м² ; ** - внимание: назначение спиронолактона сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, особенно если исходно СКФ <45 мл/мин/1,72 м², а уровень калия исходно ≥ 4,5 ммоль/л

Таблица 65 – Алгоритм лекарственной терапии АГ в сочетании с СН-нФВ (ЕОК/ЕОАГ2018 г)

Начальная терапия	иАПФ или БРА* + диуретик** (или петлевой диуретик)+ β-АБ
Шаг 2	иАПФ или БРА* +диуретик** (или петлевой диуретик)+ β-АБ +АМР***

Примечание: * – оценить целесообразность назначения БРА/ингибитора неприлизина вместо иАПФ или БРА в соответствии с рекомендациями по сердечной недостаточности, ** – диуретик: тиазидный или тиазидоподобный. Оценить целесообразность назначения петлевых диуретиков у пациентов с отеками, *** – АМР (спиронолактон или эплеренон).

Таблица 66 – Алгоритм лекарственной терапии АГ в сочетании с ИБС (ЕОК/ЕОАГ2018 г)

Этапы терапии	ЛС	Примечания
Начальная терапия (двойная комбинация в 1 таблетке)	ИАПФ или БРА+ β-АБ или АК или АК + ТД или β-АБ или β-АБ + ТД	Возможна монотерапия для пациентов с АГ I ст (САД <150 мм рт.ст.) или у очень пожилых (≥80 лет) или ослабленных пациентов. Рассмотреть начало терапии при САД ≥130 мм рт.ст. у этой категории пациентов очень высокого риска при наличии ИБС
Шаг 2 (тройная комбинация в 1 таблетке)	Тройная комбинация вышеперечисленных препаратов	
Шаг 3 (тройная комбинация в 1 таблетке + спиронолактон или другое ЛС)	Резистентная АГ (добавить спиронолактон (25-50мг/сутки) или другой диуретик, α- или β-АБ	Рассмотреть направление в специализированный центр для дополнительного обследования

Фармакотерапия гипертензивных кризов (согласно клиническому протоколу диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давле-

нием: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 59)

В настоящее время для снижения АД при неосложненном кризе используют при отсутствии противопоказаний:

- Каптоприл (таблетки 25-50мг) внутрь;
- Нифедипин (таблетки 5-10мг) сублингвально;
- Клонидин (таблетки 0,075 - 0,15 мг) внутрь или 0,01% раствор по 0,5-1мл внутримышечно или внутривенно. Для внутривенных инъекций 0,5–1 мл 0,01% раствора разводят в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно в течение 3–5 мин;
- Пропранолол (таблетки 40мг) внутрь;
- Бендазол 1% раствор (10мг/мл) по 30- 40 мг внутривенно или внутримышечно;
- Эналаприлат 0,125% (1,25 мг/мл) раствор по 0,5-1 мл внутривенно;
- Урапидил 0,5 % раствор (5мг/мл) по 10-50 мг внутривенно под контролем АД. Поддерживающая доза: 9 мг/ч внутривенно капельно, т.е. 250 мг урапидила (10 ампул по 5 мл) растворить в 500 мл раствора для инфузий (1 мг = 44 капли ~ 2,2мл), вводить под контролем АД.

При осложненном гипертензивном кризе: лечение по показаниям в зависимости от осложнения (острый инфаркт миокарда, инфаркт мозга, острая левожелудочковая недостаточность, и т.д.):

- Урапидил 0,5 % раствор (5мг/мл) по 10-50 мг внутривенно под контролем АД. Поддерживающая доза: 9 мг/ч внутривенно капельно, т.е. 250 мг урапидила (10 ампул по 5 мл) растворить в 500 мл раствора для инфузий (1 мг = 44 капли ~ 2,2 мл), вводить под контролем АД;
- Глицерил тринитрат 50-200 мкг/мин внутривенно капельно;
- Эналаприлат 0,125% (1,25 мг/мл) раствор по 0,5-1 мл внутривенно;
- Клонидин 0,01% раствор по 0,5-1 мл внутривенно или 0,01% раствор по 0,5-2 мл внутримышечно, вводить под контролем АД. Для внутривенных инъекций 0,5–1 мл 0,01% раствора разводят в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно в течение 3–5 мин;
- Фуросемид 1% (10мг/мл) раствор по 40-200 мг внутривенно;
- Магния сульфат 25% раствор 5-20 мл внутривенно.

Все ЛС при внутривенном способе введения используются в разведении.

Клиническая фармакология антиангинальных средств (ААС)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС; лат. *morbus ischaemicus cordis* от др.- греч. ἰσχω - «задерживаю, сдерживаю» и αἷμα - «кровь») - патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий. ИБС возникает в результате несоответствия между кровотоком в сосудах сердца и метаболическими потребностями сердечной мышцы. ИБС может протекать остро (острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда, аритмии) и хронически (повторяющиеся приступы стенокардии, аритмии) и приводить к развитию острой или хронической сердечной недостаточности.

Основными целями лечения и вторичной профилактики ИБС являются: профилактика прогрессирования коронарного атеросклероза и его осложнений и улучшение качества и продолжительности жизни пациента.

Фармакологические группы лекарственных средств, применяющиеся для терапии ИБС.

Для терапии ИБС применяются следующие фармакологические группы лекарственных средств:

β-адреноблокаторы – (см. ниже по тексту КФ антигипертензивных ЛС); предназначены для контроля АД и ЧСС при стабильном и нестабильном течении ИБС. Для лечения стенокардии предпочтение отдается небивалолу, поскольку ЛС имеет нитратоподобный эффект. В некоторых случаях может быть полезен неселективный (α_1 , β_1 , β_2 – адреноблокатор) карведилол, поскольку ЛС имеет хороший антиоксидантный эффект;

Антагонисты кальция (длительнодействующие) используются для профилактики и купирования ангиоспастических состояний и снижения АД (см. КФ антагонистов кальция ниже по тексту);

Нитраты (см. КФ антиангинальных ЛС см. ниже по тексту) – применяются для купирования приступов стенокардии (короткодействующие ЛС) и для профилактики приступов стенокардии III-IV ФК стенокардии (длительнодействующие ЛС);

Антиагреганты – (см. КФ ЛС, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз) ежедневная профилактика тромбоэмболических осложнений при стабильном течении ИБС и в сочетании с антикоагулянтами и фибринолитическими ЛС при острых формах ИБС и после хирургического лечения ИБС;

Гиполипидемические ЛС (см. КФ гиполипидемических ЛС) применяются для коррекции липидного обмена при острых и хронических формах ИБС по показаниям;

Антикоагулянты - (см. КФ ЛС влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз) применяются для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений ИБС в виде моно- или комбинированной терапии при стабильном и нестабильном течении ИБС;

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (см. КФ антигипертензивных ЛС) – применяются для терапии острой или хронической ИБС при наличии сопутствующей АГ и/или сердечной недостаточности с целью органопротекции и снижения АД;

Диуретики (калий сберегающие, петлевые, тиазидные) (см. КФ антигипертензивных ЛС) – добавляются к лечению ИБС при острой или хронической ИБС при наличии сопутствующей АГ и/или сердечной недостаточности;

Антиаритмические ЛС (см. КФ антиаритмических ЛС) – необходимы для профилактики и/или лечения бради- и тахикардий;

Современные лекарственные средства из других фармакологических групп (ивабрадин, никорандил, ранолазин), которые применяются для профилактики стенокардии;

Метаболические ЛС применяют как лекарственные средства второй линии при любых формах ИБС.

Антиангинальные (противостенокардитические) лекарственные средства.

Антиангинальные (противостенокардитические) лекарственные средства, это ЛС которые применяются для купирования и профилактики приступов стенокардии. Для купирования приступов стенокардии применяются нитраты короткого действия.

Купирование приступа стенокардии нитроглицерином. Впервые применен в 1878 г. Murrell в виде 1% спиртового раствора. В настоящее время в РБ лекарственное средство представлено в виде трех лекарственных форм – нитроглицерин таблетки по 0,5 мг, нитроминт – спрей 0,4 мг/доза во флаконах по 10 мл (200 доз), нитроспрей – аэрозоль 0,4 мг/доза во флаконах по 10 мл.

При купировании приступа стенокардии нитроглицерином в таблетках – 1 таблетку рекомендуется положить под язык и держать во рту до полного рассасывания, не глотая. При отсутствии антиангинального действия в течение 5-10 минут рекомендуется принять еще 1 таблетку нитроглицерина. При отсутствии терапевтического эффекта после приема 2 таблеток необходимо вызвать бригаду СМП, если приступ стенокардии не купировался. Возможен последовательный прием 3 таблеток нитроглицерина. Одна таблетка нитроглицерина действует около 20 минут.

Купирование приступа стенокардии нитроминтом или нитроспреем - 0,4 мг (1 доза) или 0,8 мг (2 дозы – дозы принимаются по одной последовательно); нажать на дозирующий клапан 1 раз, распыляя лекарство под язык, желательно в положении сидя, при задержке дыхания; после этого следует закрыть рот на несколько секунд. При необходимости приема второй дозы, процедура повторяется через 10 минут. Не рекомендуется использовать более 1,2 мг (3 дозы) в течение 15 мин. После однократного применения эффект развивается в течение 1-1,5 минут и длится до 30 минут. Встряхивать баллон перед употреблением не нужно.

Лекарственные взаимодействия нитроглицерина в любой лекарственной форме - другие вазодилататоры, БАБ, АК, иАПФ, нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил), прокаинамид и этанол могут усилить гипотензивный эффект нитроглицерина. При АД ниже 90/60 мм рт ст нитроглицерин не применяется. Нитроглицерин снижает эффективность гепарина.

При назначении нитроглицерина медицинский работник должен провести подробный инструктаж пациента:

- принять нитроглицерин, если после прекращения физической нагрузки загрудинная боль сохраняется;
- принимать нитроглицерин по 1 таблетке через каждые 10 мин. (за 20 мин. не более 3-х таблеток последовательно) и далее, при сохраняющейся боли, вызвать бригаду скорой помощи уже после приема 2-й таблетки нитроглицерина;
- количество таблеток нитроглицерина в течение суток – сколько потребуется;
- оптимальным положением тела для купирования приступа стенокардии является положение сидя с опущенными ногами, облокотившись на спинку стула (поза обеспечивает отток и депонирование крови в нижней половине тела);
- хранить нитроглицерин необходимо в темном, прохладном месте в плотно закрытом флаконе (нитроглицерин разлагается на свету и под действием кислорода);
- начатая упаковка с таблетками нитроглицерина хранится не более 2-х месяцев; если таблетки крошатся или желтеют, рекомендуется начать новый флакон; таблетки из старого флакона утилизируются;
- предупредить пациента о возможных побочных эффектах нитроглицерина, прежде всего о возможности появления головной боли, которую можно профилактировать или купировать одновременным сублингвальным приемом валидола.
- сделать акцент об опасности приема нитроглицерина на фоне ранее принятого силденафила (коллапс).
- на фоне приема силденафила для самокупирования приступа стенокардии можно рекомендовать принимать валидол, но **необходимо вызвать бригаду СМП**, обязательно предупредив врача СМП о предшествующем приеме силденафила. Обезболивание в этом случае проводится внутривенным введением метамизола натрия и дифенгидрамина или наркотическими анальгетиками.

Профилактика приступов стенокардии

Лекарственными средствами первой линии для лечения стабильной стенокардии являются β-адреноблокаторы и антагонисты кальция, поскольку эти ЛС доказанно увеличивают продолжительность и качество жизни пациентов, перенесших ИМ, снижают вероятность внезапной коронарной смерти и улучшают прогноз при ИБС. Пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин добавляются к ЛС первой линии в зависимости от переносимости, АД и ЧСС. При наличии сопутствующей патологии, применение ЛС второй линии может оказаться более целесообразным. Профилактика приступов стенокардии проводится у пациентов с III и IV ФК.

β-адреноблокаторы

β-адреноблокаторы (БАБ) условно разделяют на две группы, к первой относятся блокаторы β₁-адренорецепторов (селективные, или избирательные), ко второй группе – блокаторы и β₁ и β₂ –адренорецепторов (неселективные ЛС). При блокаде β₁-адренорецепторов наблюдаются преимущественно кардиальные эффекты: уменьшается сила сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие), снижается ЧСС (отрицательное хронотропное действие), угнетается сердечная проводимость (отрицательное дромотропное действие). При блокаде β₂-адренорецепторов происходит повышение тонуса бронхов, повышение тонуса беременной матки, повышение тонуса артериол и рост общего периферического сопротивления сосудов.

β-адреноблокаторы (БАБ) уменьшают адренергическое влияние на сердце, что приводит к снижению потребления миокардом кислорода и устранению дисбаланса между потребностью в кислороде и его доставкой к ишемизированной зоне миокарда.

При лечении пациентов с ИБС предпочтение отдается β₁-адреноблокаторам, без внутренней симпатомиметической активности, липофильным, ЛС с длительным T₅₀. Это метопролол замедленного высвобождения, бисопролол, небиволол. Для лечения стенокардии предпочтение отдается небивалолю, который имеет нитратоподобный эффект. В некоторых случаях применяется неселективный α₁,β₁,β₂-адреноблокатор карведилол, обладающий антиоксидантным действием. Пиндолол – БАБ с внутренней симпатомиметической активностью в РБ не зарегистрирован (ЛС повышает ЧСС, что увеличивает потребность миокарда в кислороде).

В качестве стартового ЛС для лечения стенокардии БАБ показаны: при сочетании стенокардии с АГ; после перенесенного ИМ (рекомендуется пожизненный прием); при стенокардии с тахикардией и тахиаритмией; при стенокардии на фоне ХСН. Многоцентровые контролируемые исследования свидетельствуют, что терапия БАБ в раннем постинфарктном периоде достоверно снижает риск ВС и повторного ИМ на 30-50%. Бисопролол снижает частоту приступов стенокардии на 89%, а у 56% пациентов полностью профилактирует приступы стенокардии, также снижается частота и продолжительность безболевого ишемии миокарда.

Подбор дозы БАБ определяется ЧСС (целевая ЧСС должна быть не более 70 ударов/мин). Назначают метопролол – 50-100 мг 2 раза/сут., бисопролол – 2,5-10 мг 1 раз/сут., небиволол – 2,5-5 мг 1 раз в сутки.

БАБ, зарегистрированные в РБ представлены в Таблице 67.

Таблица 67 - Сравнительная характеристика β-АБ, применяемых при ИБС

Лекарственное средство	Липофильность	Вазо-активность	Средние суточные дозы мг
I. Неселективные β₁,β₂-БАБ			
Пропранолол	высокая		10-40 x 4 раз/сут (max 180/сут)
II. Селективные β₁-БАБ			
Атенолол	низкая		25-50 x 2 раз/сут (max 100/сут)
Бетаксолол	умеренная		5 x 1 раз/сут (max 20/сут)
Бисопролол	умеренная		2,5 -10 x 1 раз/сут (max 20/сут)
Метопролол	высокая		50-100 x 1-2 раз/сут (max 200/сут)
Небиволол	высокая	+	5 x 1 раз/сут (max 20/сут)
III. Неселективный α₁,β₁,β₂-БАБ, обладающий антиоксидантным эффектом			
Карведилол	умеренная	+	6,25-50 x 2 раз/сут (max 100/сут)

Противопоказания для назначения БАБ: абсолютные: БА, АВ блокада II-III ст., брадикардия менее 50 в 1'; относительные: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, СД-I типа. **Нежелательные (побочные) реакции БАБ.** При приеме БАБ

наблюдается ярко выраженное снижение либидо, как у мужчин, так и у женщин (более выражено у мужчин). Снижение либидо характерно для всех БАБ, но чем более селективным является лекарство, тем менее оно снижает либидо (пропранолол оказывает наибольшее влияние, метопролол меньшее, бисопролол еще меньшее и т. д.). Снижение либидо обусловлено периферическим вазоспазмом вследствие уменьшения кровотока в гонадах и предстательной железе: с течением времени происходит гипотрофия этих органов, из-за чего при длительном приеме БАБ наблюдаются выраженная олигоспермия и снижение уровня половых гормонов. На фоне приема БАБ развивается брадикардия, синдром слабости синусового узла, артериальная гипотония, увеличение проявлений сердечной недостаточности. Некардиальные побочные реакции БАБ включают бронхоспазм, гипогликемию при сахарном диабете I типа, усиление спазма периферических артерий, желудочно-кишечные и депрессивные расстройства, синдром отмены. БАБ оказывают отрицательное действие на липидный обмен (повышение уровня атерогенных липидов и триглицеридов). Очень редко на фоне приема БАБ возможно обострение глаукомы. Не следует применять БАБ при беременности, в период кормления грудью и для лечения детей, т.к. для этих случаев пока нет достаточного опыта. Если ЛС из группы БАБ в исключительных случаях применяются во время беременности, то лечение им должно быть прекращено за 72 часа до ожидаемого срока родов из-за возможности появления замедления ЧСС, уменьшения содержания сахара в крови и угнетения дыхания новорожденного. Если это невозможно, то после родоразрешения новорожденный должен находиться под тщательным врачебным наблюдением. Симптомы гипогликемии обычно можно ожидать в течение первых 3 суток. При использовании БАБ у лиц с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада). **Лекарственные взаимодействия БАБ: комбинация БАБ с недигидропиридиновыми АК (верапамил, дилтиазем)** является недопустимой, т.к. ЛС обеих групп вызывают уменьшение ЧСС. При совместном назначении их суммарный эффект на показатель ЧСС настолько выражен, что могут возникнуть жизнеугрожающие состояния. Если по стечению обстоятельств пациенту возможно назначение только комбинации БАБ и АК, то из группы последних предпочтение отдают дигидропиридиновым ЛС (нифедипин, амлодипин, лерканидипин). **Не показано совместное применение БАБ и ЛС центрального действия** (метилдопа, клонидин, моксонидин, рилменидин). У этих групп ЛС сходные механизмы действия, клинические эффекты и побочные явления. Из-за взаимного усиления нежелательных эффектов эти две группы совместно не применяют.

При непереносимости БАБ или наличии противопоказаний для назначения БАБ с целью урежения ЧСС возможно применение Ивабрадина.

Ивабрадин (Бравадин, Кораксан) селективно блокирует I_f -ионные каналы в синусовом узле, что вызывает замедление ЧСС. В настоящее время ивабрадин является единственным применяемым в клинике пульсзамедляющим ЛС, действующим на уровне пейсмекерных клеток СА узла. Обязательное условие для лечения ивабрадином - **наличие синусового ритма**. ЛС не применяется при наличии фибрилляции предсердий. Ивабрадин может быть альтернативой БАБ при их непереносимости, при наличии противопоказаний к применению или если БАБ не контролируют ЧСС (т.е. на фоне максимально переносимых доз БАБ сохраняется ритм более 70 уд./мин.). При ИБС, ивабрадин в дозе 10-15 мг/сут урежает сердечный ритм, понижает потребность миокарда в кислороде **без отрицательного инотропного действия**. **Нежелательные (побочные) реакции** ивабрадина выявляются приблизительно у 1%-2% пациентов. Ивабрадин обратимо индуцирует нарушение световосприятия (светящиеся точки, различные фигуры, появляющиеся в темноте), связанные с изменениями сетчатки глаза. Ивабрадин показал выраженный антиангинальный эффект за счет отрицательного хронотропного действия и в покое, и при физической нагрузке. У лиц с ИБС с ЧСС ≥ 70 ударов в 1 мин. наряду с антиишемическим эффектом ЛС достоверно снижается риск раз-

вития ИМ (на 36%) и потребность в реваскуляризации (на 30%). Назначается ивабрадин в виде монотерапии или в комбинации с БАБ. В отличие от БАБ, ивабрадин сохраняет вазодилатацию коронарных артерий и имеет положительный инотропный эффект. Переносимость физических нагрузок на фоне урежения ЧСС в 2 раза лучше, чем при приеме БАБ. **Лекарственные взаимодействия** ивабрадина. Одновременное применение ивабрадина и антиаритмических ЛС, удлиняющих интервал QT, не рекомендуется, поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости одновременного их применения требуется тщательный контроль ЭКГ. Ивабрадина вызывает уменьшение ЧСС, что на фоне гипокалиемии является predisposing фактором развития тяжелой формы аритмии, особенно у лиц с синдромом удлиненного интервала QT, как врожденным, так и вызванным применением лекарств. Применение диуретиков, которые могут вызвать гипокалиемию, и ивабрадина также требует осторожности, т.к. гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию ивабрадина в плазме крови (может потребоваться более высокая доза ивабрадина). Ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают концентрацию ивабрадина в плазме и увеличивают риск развития тяжелой брадикардии. Одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 противопоказано. Одновременное применение ивабрадина с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (за исключением дилтиазема и верапамила) возможно, если ЧСС в покое составляет более 70 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина составляет 2,5 мг 2 раза/сутки. Употребление грейпфрутового сока повышает концентрацию ивабрадина в плазме крови в 2 раза (усиление брадикардии). Применение ивабрадина в дозе 10 мг 2 раз/сутки и ЛС, содержащих зверобой, снижает AUC ивабрадина в 2 раза. Одновременное применение ивабрадина и БАБ увеличивает риск развития брадикардии. **Форма выпуска** ивабрадина: таблетки по 5 мг и 7,5 мг.

Антагонисты кальция (АК).

АК по антиангинальному эффекту, наряду с БАБ, занимают лидирующее место. В настоящее время доказано, что назначение АК показано при вариантной стенокардии, т.к. только они в этой ситуации улучшают отдаленный прогноз.

Для купирования приступов **вазоспастической стенокардии** применяется нифедипин под язык. Для профилактики приступов стенокардии напряжения используется амлодипин.

Классификация АК по поколениям, предложенная И.Б. Михайловым (2001 г)

I поколение: а) производные фенилалкиламина - верапамил (верапамил, верапамил гидрохлорид); б) производные дигидропиридина - нифедипин (фенигидин, нифекард XL, кордафлекс, кордипин); в) производные бензотиазеина - дилтиазем (диазем, дилтиазем). Характеристика поколения: Относительно короткая продолжительность действия до 6,5 ч.

II поколение: а) группа верапамила: галлопамил, анипамил, фалипамил (в РФ не зарегистрированы); б) группа нифедипина: амлодипин (амлодипин-ФТ, васкопин – фармакар, калчек, амлодин, норваск, стамло, нормодипин, кардилопин), норваск), нимодипин (нимотоп, нитоп); (фелодипин, нитрендипин, никардипин, лацидипин, риодипин в РФ не зарегистрированы); в) группа дилтиазема: клентиазем (в РФ не зарегистрирован);. По сравнению с АК I поколения, АК II поколения имеют большую продолжительность действия, более высокую тканевую специфичность и меньше побочных эффектов.

III поколение: нафтопидил, эмопамил (в РФ не зарегистрированы), лерканидипин (лерканан, леркамен), имеется ряд дополнительных свойств, например альфа-адренолитическая и симпатолитическая активность.

Эффекты АК: антиангинальный/антиишемический эффект, гипотензивный эффект, кардиопротективный эффект, нефропротективный эффект, антиаритмический эффект, уменьшение агрегации тромбоцитов.

Имеются данные об *антиатерогенном* (антисклеротическом) эффекте, полученные в исследованиях в культуре ткани аорты человека, у животных, а также в ряде клинических исследований.

Антиангинальный эффект АК достигается путем воздействия на миокард, на коронарные сосуды и периферические артерии. Блокада поступления Ca^{2+} в кардиомиоцит обуславливает воздействие на миокард. АК вызывают расширение коронарных сосудов, способствуя улучшения коронарного кровотока. Действие на периферические артерии реализуется через системную артериальную дилатацию, что ведет к снижению периферического сосудистого сопротивления и АД_{сист.}, вследствие чего увеличивается приток кислорода к миокарду.

Верапамил назначают в дозе 240-480 мг/сут. в 3-4 приема (пролонгированные формы верапамила в РФ не зарегистрированы), дилтиазем - 180-360 мг/сут. в 3 приема, нифедипин-ретард - 30-120 мг/сут. в 2 приема, амлодипин - 5-10 мг 1 раз/сут. В настоящее время чаще всего в качестве антиангинального средства применяется амлодипин, поскольку имеет убедительную доказательную базу. Амлодипин не вызывает рефлекторной тахикардии (в отличие от нитратов и нифедипина), не вызывает брадикардии (в отличие от верапамила, дилтиазема и БАБ), не снижает сократимость миокарда, не вызывает привыкания и синдрома отмены, не повышает уровень атерогенных липидов, не влияет на углеводный обмен.

Антиангинальный эффект амлодипина проявляется в уменьшении частоты и длительности приступов стенокардии, уменьшении суточной потребности в нитроглицерине, увеличении толерантности к физической нагрузке, улучшении систолической и диастолической функций сердца без угнетающего влияния на СУ, АВ-узел и другие элементы проводящей системы сердца (в отличие от верапамила и дилтиазема). Большинству пациентов достаточно дозы 5 мг 1 раз/сутки.

В РФ зарегистрирован дигидропиридин III поколения - лерканидипин (торг. в РФ лерканан, леркамен), который по вазоселективности превосходит амлодипин и не вызывает отеков нижних конечностей. ЛС эффективно у лиц с систолической дисфункцией ЛЖ, оказывает кардиопротективные эффекты, в основе которых лежит его способность тормозить окислительный стресс и ослаблять коронароконстриктивное действие эндотелина, поэтому предпочтительно его применение у лиц с АГ в сочетании с ИБС. Применяется лерканидипин по 5-10 мг 1 раз/сутки.

ЛС из группы АК имеют ряд существенных преимуществ по сравнению с ЛС их других фармгрупп. У АК нет отрицательного влияния на обмен липидов и углеводов; АК не вызывают сужения бронхов (в отличие от БАБ); АК не снижают физическую и умственную активность, не вызывают сексуальных дисфункций (как БАБ и диуретики) и не вызывают депрессию (как клонидин); АК не влияют на электролитный баланс, в т.ч. на уровень калия в крови (как диуретики и иАПФ), улучшают почечный кровоток.

Нежелательные (побочные) реакции разных подгрупп АК очень различаются. Неблагоприятные эффекты АК, особенно дигидропиридинов, обусловлены чрезмерным расширением сосудов, что очень часто вызывает головную боль, головокружение, артериальную гипотензию, отеки (в т.ч. стоп и лодыжек ног, локтей); при применении нифедипина наблюдаются покраснение кожи лица, ощущение жара, рефлекторная тахикардия. В то же время при применении дилтиазема и, особенно, верапамила, возрастает риск проявления присущих каждому ЛС эффектов: угнетение функции синусного узла, АВ проводимости, отрицательный инотропный эффект. В/венное введение верапамила у лиц, с предшествующим приемом БАБ (и наоборот), может вызвать асистолию. Возможны диспепсические явления (чаще при использовании верапамила). Редко возникают аллергия, сонливость, повышение активности печеночных трансаминаз, сердечная недостаточность и лекарственный паркинсонизм. В соответствии с рекомендациями FDA АК по действию на плод относятся к категории C. Однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать их использование, не-

смотря на возможный риск. Дилтиазем, нифедипин, верапамил и, возможно, другие АК проникают в грудное молоко. При заболеваниях печени необходимо снижение дозы АК. При почечной недостаточности коррективка дозы необходима только при применении верапамила и дилтиазема вследствие возможности их кумуляции.

АК следует применять с осторожностью у детей до 18 лет, т.к. их эффективность и безопасность не установлены. Однако специфических педиатрических проблем, которые ограничивали бы применение БКК в этой возрастной группе, не предполагают. В редких случаях после в/в введения верапамила у новорожденных и грудных детей были отмечены тяжелые побочные гемодинамические эффекты. У пожилых людей АК следует применять в низких дозах (снижен метаболизм в печени). При изолированной систолической гипертензии и склонности к брадикардии предпочтительнее назначать производные дигидропиридина пролонгированного действия.

Лекарственные взаимодействия АК. Нитраты, БАБ, иАПФ, диуретики, трициклические антидепрессанты, фентанил, этанол усиливают гипотензивный эффект. При применении НПВС, сульфаниламидов, лидокаина, диазепама, непрямых антикоагулянтов на фоне АК возможно значительное увеличение свободной фракции АК и, соответственно, увеличение риска побочных эффектов и передозировки. Верапамил усиливает токсическое действие карбамазепина на ЦНС. Опасно вводить АК (особенно группы верапамила и дилтиазема) с хинидином, прокаинамидом и сердечными гликозидами, т.к. возможно чрезмерное снижение ЧСС. Сок грейпфрута (большое количество) увеличивает биодоступность АК. Для оценки эффективности и своевременного выявления нежелательного действия АК во время лечения необходимо проводить мониторинг АД, ЧСС, АВ проводимости, важно также контролировать наличие и степень выраженности сердечной недостаточности (появление сердечной недостаточности может служить причиной отмены АК).

Пролонгированные нитраты

Критерием для назначения депо-нитратов является наличие ФК III и IV стенокардии напряжения. Нитраты улучшают качество жизни пациентов с ИБС, однако, не влияют на продолжительность жизни.

Пролонгированные нитраты представлены тремя группами ЛС: пролонгированные формы нитроглицерина, изосорбида динитрата (ИДН) и изосорбида-5-мононитрата (ИМН).

Пролонгированные формы нитроглицерина действуют до 3 часов. Прогноз эффекта ЛС этой группы теоретически плохо предсказуем и зависит от интенсивности метаболизма в миокарде. ЛС имеют низкую биодоступность. Частота приема пролонгированных форм нитроглицерина более 2 раз/сут. быстро приводит к развитию толерантности. Пролонгированные формы нитроглицерина в настоящее время применяются редко.

Изосорбид динитрат (ИДН) по сравнению с пролонгированным нитроглицерином обладает большей биодоступностью, но уровень его активных метаболитов в крови подвержен значительным колебаниям и зависит от функционального состояния печени. Эффект ЛС из группы ИДН наступает через 15-45 минут при приеме внутрь, T_{max} - 45-60 минут. Длительность действия составляет 2-8 часов. Если принимать ЛС 2 раза в дневное время (прием внутрь утром и затем еще через 7 часов) и с ночным перерывом, то толерантность обычно не развивается.

Лекарственные средства ИДН, представленные на рынке РФ: нитросорбид (таб. 10 мг), изомик (сублингв. спрей 375 мг 15 мл), изомик лонг (таб. 20, 40, 60 мг), кардикет-ретард (табл. 40, 60 мг). Изосорбид динитрат в печени метаболизируется с образованием изосорбида 5 мононитрата (ИМН).

Преимущества ИМН над ИДН:

- абсорбция 100%;
- пресистемный метаболизм отсутствует;
- минимальная вариабельность концентрации ЛС в плазме крови;

- длительный Т-50 (4-5 час.);
- печеночная и почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику ЛС;
- редко развивается толерантность;
- реже встречается головная боль.

На фармрынке РФ ИМН представлен многочисленными ЛС: монокапс (капс. 20, 40 и 60 мг), монокапс ретард (табл. 40 и 50 мг), моносан (табл. 20, 40 мг), монокорд (табл. 20, 40 мг) монокорд ретард (табл. 60 мг), оликард (капс. ретард 40 и 60 мг), эфокс (табл. 20 мг), эфокс лонг (табл. ретард 50 мг). Длительность действия ретардированных форм нитратов достигает 12-18 ч.

Сосудорасширяющий эффект нитратов и молсидомина связан с высвобождением из молекулы лекарственного средства оксида азота (NO), недостаточным образованием или ускоренным разрушением которого может быть обусловлен спазм сосудов.

В гладкомышечных (ГМ) клетках нитраты через каскад превращений (NO_2 , R-SNO-диоксид азота, нитрозотиол) преобразуются ферментами на внешней стороне клеточной мембраны в NO, при этом кофактором служат сероводородные группы. В ГМ клетках и в тромбоцитах NO стимулирует превращение растворимой ГМФ в циклическую форму ГМФ. ЦГМФ снижает концентрацию Ca^{++} в клетке, что сопровождается расслаблением ГМ клетки и снижением функциональной способности тромбоцитов (подавление адгезии, агрегации и активация дезагрегации тромбоцитов).

Клинико-фармакологические эффекты нитроглицерина при ИБС:

- расширение вен нижних конечностей, части туловища (мишень 1) приводит к депонированию части крови, уменьшению преднагрузки и конечного диастолического давления в сердце и улучшению коронарного кровотока;
- снятие спазма коронарных сосудов, расширение субэпикардальных, интрамуральных сосудов, увеличение коллатерального кровотока и перераспределение крови в сторону ишемизированных участков (мишень 2);
- расширение резистивных сосудов (мишень 3) уменьшает постнагрузку.

В организме присутствует эндогенное вещество, вырабатываемое эндотелием сосудов - эндотелий релаксирующий фактор, который представляет собой оксид азота (NO), который образуется в эндотелии сосудов из L-аргинина. Следовательно, если принимать нитраты без показаний, то по механизму обратной отрицательной связи происходит торможение синтеза эндогенного NO.

Побочные реакции нитратов (основные):

- снижение АД (чаще у пожилых пациентов и, чаще, в вертикальном положении тела);
- головная боль, которая может быть острой и кратковременной (обусловлена снижением АД) или бывает более длительной (венозный застой в головном мозге);
- рефлекторная тахикардия;
- развитие толерантности (возможно за счет дефицита цГМФ в ГМ клетках сосудов);
- синдром отмены;
- при тяжелых заболеваниях легких прием нитратов может усугубить гипоксемию.

Снижению АД на фоне применения нитратов способствуют явления гиповолемии на фоне применения диуретиков, а также одновременный прием иАПФ и АК. Факторами, повышающими риск появления головной боли после приема нитратов могут быть: АГ, перенесенный арахноидит и черепно-мозговые травмы в анамнезе.

Привыкание (толерантность) возникает при регулярном приеме нитратов у 60-75%, но полное отсутствие эффекта отмечается лишь у 10-15% пациентов. Толерантность затрагивает все три эффекта нитратов: ангинальный, гемодинамический и антиагрегационный. Предполагается, что это связано с уменьшением синтеза цГМФ и

уменьшением количества SH групп. Появилась свободнорадикальная гипотеза развития толерантности к нитратам - выработка в эндотелии супероксида и пероксинитрита, которые ингибируют гуанилатциклазу и способны повреждать эндотелий.

Для предупреждения развития толерантности к нитратам рекомендуется:

- увеличение дозы ЛС;
- прерывистый прием пролонгированных нитратов в течение суток (рекомендуется делать перерыв в приеме нитратов на 6-12 час/сут);
- отмена нитратов на 3-5 дней с переходом на сиднонимин (молсидомин);
- пополнение «цистеинового» пула организма (ацетилцистеин, каптоприл, зофеноприл);
- назначение других ЛС, содержащих сульфгидрильные группы: иАПФ или АРА.

Считается, что толерантность развивается чаще при использовании больших доз и длительном применении нитратов.

Общие показания к назначению нитратов:

- острый инфаркт миокарда без кардиогенного шока;
- нестабильная стенокардия;
- стабильная стенокардия III – IV ФК;
- левожелудочковая (особенно острая) недостаточность, если позволяет АД.

Абсолютные противопоказания к назначению нитратов:

- повышенная чувствительность к ЛС;
- систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст.;
- гиповолемия;
- констриктивный перикардит;
- геморрагический инсульт.

Молсидомин (диласидом, сиднофарм) является антиангинальным ЛС из группы сиднониминов. Синтезирован в ФРГ в 70-х годах. **Молсидомин является средством выбора при наличии толерантности к нитратам.** По эффективности молсидомин уступает нитратам, но к нему не развивается привыкание.

Молсидомин в результате ряда метаболических превращений выделяет оксид азота (NO), стимулирующего растворимую гуанилатциклазу; накопление цГМФ обуславливает расслабление ГМ клеток сосудистой стенки (в большей степени вен). Основной механизм гемодинамического действия молсидомина заключается в снижении преднагрузки на сердце. Молсидомин ингибирует раннюю фазу агрегации тромбоцитов и уменьшает выделение серотонина, тромбоксана и других факторов, способствующих агрегации тромбоцитов. Действие молсидомина начинается через 20 минут после приема внутрь, максимальный эффект достигается через 30-60 минут, длительность действия - 4-6 часов. Биодоступность составляет 60-70%. 30-40% молсидомина метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного соединения SIN-1 (3-морфолино-сиднонимин), из которого образуется нестойкое вещество SIN-1A(N-, морфолино-Ы-аминосинтонитрил), выделяющее NO с образованием фармакологически неактивного SIN-1C. Молсидомин выводится почками на 90% и через кишечник (9%). T_{1/2} составляет 0,85-2,35 часа. **Показания к применению** молсидомина - профилактика приступов стенокардии; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии с БАБ, сердечными гликозидами, диуретиками). **Противопоказания к назначению** молсидомина: аллергия, коллапс или выраженная артериальная гипотензия (АД_{сис.} <100 мм.рт.ст.); понижение центрального венозного давления; беременность; лактация, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы** молсидомина обусловлены патологией – таблетки по 2 мг принимаются 3 раза/сут.; по 4 мг x 2 раза/сут. через равные промежутки времени с достаточным количеством жидкости (1/2 стакана) без связи с приемом пищи. **Нежелательные (побочные) реакции** молсидомина встречаются нечасто (головная боль) и редко (аллергия, головокружение, диспепсия, замедление

скорости психомоторных реакций). **Лекарственные взаимодействия** молсидомина. При одновременном назначении молсидомина с периферическими вазодилататорами, гипотензивными средствами и этанолом усиливается гипотензивный эффект. В комбинации молсидомина и АСК усиливается антиагрегантная активность. Существует большой риск развития гипотонии при одновременном использовании молсидомина и ингибиторов ФДЭ 5 (силденафил), поэтому их совместное применение противопоказано. **Форма выпуска** молсидомина: таблетки по 2 и 4 мг.

Никорандил (Икорел) - периферический вазодилататор, используется при лечении стабильной стенокардии напряжения, вазоспастической и микроциркулярной стенокардии, а также при сочетании ИБС с ХОБЛ и ХБП. Никорандил не применяется для купирования приступов стенокардии.

ЛС представляет собой никотинамидный эфир и является новым вазодилататором с двойным механизмом действия, который заключается в том, что ЛС: 1) активирует открытие кальциевых каналов, что вызывает гиперполяризацию клеточных мембран гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, расслабляя её и приводит к расширению артериальных сосудов; 2) повышает уровень внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, который вызывает релаксацию гладких мышечных клеток, особенно в венозных сосудах и может быть обусловлен присутствием нитратного радикала в молекуле никорандила. Никорандил обладает прямым сосудорасширяющим эффектом и в нормальных, и в патологически измененных коронарных артериях без индуцирования синдрома «обкрадывания». Лекарство уменьшает степень спазма коронарных сосудов, индуцированного норэпинефрином и **не оказывает непосредственного эффекта на сократимость миокарда.** Абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет около 75%. Пик концентрации никорандила в плазме достигается через 30-60 минут после приема внутрь. C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) свидетельствуют о линейном взаимоотношении с введенной дозой. Снижение концентрации ЛС в плазме происходит двухфазно: 1) фаза быстрой элиминации с периодом полувыведения 1 час примерно для 95% никорандила, циркулирующего в крови; 2) фаза медленной элиминации, регистрируемая между 8-м и 48-м часом после приема ЛС внутрь. Никорандил метаболизируется в печени в неактивные соединения и выводится с мочой. Фармакокинетические параметры у пожилых лиц или пациентов с недостаточностью функции печени или почек, существенно не различаются. Ингибиторы и индукторы микросомальных ферментных систем печени (рифампицин), не оказывают влияния на метаболизм никорандила. **Противопоказания для приема** - гиперчувствительность к никорандилу или ингредиентам, входящим в состав ЛС, гипотензия, детский возраст. Никорандил не должен применяться в период беременности и в течение периода грудного вскармливания. Дозирование никорандила - в первую неделю терапии никорандилом начальная доза составляет 5 мг x 2 раз/сутки, с последующим повышением дозы до 10 мг 2 раз/сутки и при необходимости вплоть до 20 мг 2 раз/сутки. **Нежелательные (побочные) эффекты** никорандила - очень часто: преходящая головная боль в начале периода лечения; часто: головокружение, приливы, тошнота и рвота; редко - тяжелые случаи болезненного афтозного стоматита или изъязвлений слизистой оболочки полости рта, аллергия, миалгия, гипотензия может возникать при высоких терапевтических дозах, нарушения функции печени и очень редко - кожные изъязвления в перианальной области, генитальные изъязвления и парастомальные изъязвления. **Лекарственные взаимодействия** - риск развития тяжелой формы гипотензии исключает сочетанное применение никорандила и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил). Никорандил может усиливать эффект снижения АД, индуцируемый другими сосудорасширяющими средствами, трициклическими антидепрессантами и этанолом. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при сочетанном применении никорандила с кортикостероидами (желудочно-кишечные перфорации). Пожилым пациентам реко-

мендуется применение половины эффективной дозы. **Форма выпуска** - таблетки по 20 мг. Отпускается по рецепту.

Ранолазин

Ранолазин (ранолазин НАН) - антиангинальное средство, применяется как ЛС второй линии при стабильной стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии, брадикардии (≤ 50 ударов/мин.); может применяться на фоне фибрилляции предсердий и ХСН, а также при сочетании ИБС с АГ и ХОБЛ. **Ранолазин не применяется у лиц с сахарным диабетом.**

Ранолазин является ингибитором позднего тока ионов натрия в кардиомиоциты. Снижение внутриклеточного накопления натрия ведет к уменьшению избытка внутриклеточных ионов кальция, что способствует расслаблению миокарда. Эффекты ранолазина не зависят от изменений ЧСС, АД или от степени расширения сосудов. К ранолазину не развивается толерантность и ЛС не имеет синдрома отмены. Для ранолазина зафиксирована зависимость доза-эффект (более высокая доза дает больший антиангинальный эффект).

У пациентов, получавших ранолазин, отмечались дозозависимое увеличение интервала QTc, снижение амплитуды зубца Т, иногда регистрировались двугорбые зубцы Т. После приема ранолазина внутрь C_{\max} в плазме крови достигается через 2–5 часов. 5% от принятой дозы ранолазина выделяется почками и через кишечник в неизмененном виде. При ХСН происходит повышение концентрации ранолазина в плазме крови приблизительно в 1,3 раза. У лиц с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени показатель AUC ранолазина был в среднем в 1,7–5 раз выше. Показатель AUC ранолазина не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, однако повышается в 1,8 раза в случае печеночной недостаточности средней степени тяжести. **Противопоказания** к приему ранолазина - повышенная чувствительность; тяжелая почечная недостаточность; средней или тяжелой степени печеночная недостаточность; возраст до 18 лет; беременность; период грудного вскармливания. **Нежелательные (побочные) реакции** ранолазина обычно развиваются в течение первых 2 недель применения. В контролируемых исследованиях (CARISA, ERICA, MARISA) у лиц со стенокардией при приеме ранолазина в рекомендуемых дозах около 6% пациентов прекратили лечение из-за развития побочных реакций. Наиболее распространенными побочными реакциями, которые привели к прекращению приема ранолазина были: головокружение (1,3%), тошнота (1%), астения, запор и головная боль (каждая по 0,5%). Дозы выше 1000 мг 2 раза в день переносились плохо. Ранолазин не показан для лечения диабета (небольшое снижение уровня HbA_{1c}). Ранолазин вызывает повышение уровня креатинина сыворотки на 0,1 мг/дл, независимо от состояния предшествующей функции почек. **Лекарственные взаимодействия ранолазина.** Одновременное применение ранолазина и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, грейпфрутовый сок) противопоказано. Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (дилтиазем, верапамил, эритромицин, флуконазол) вызывают дозозависимое повышение средних C_{ss} ранолазина в 1,5–2,4 раза. Не следует начинать прием ранолазина пациентам, получающим лечение индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, зверобой продырявленный), поскольку снижается C_{ss} ранолазина в плазме крови примерно на 95%. Ранолазин является субстратом P-гр. Ингибиторы P-гр (циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Верапамил (360 мг/сутки) повышает C_{ss} ранолазина в 2,2 раза. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами P-гр, рекомендуется титрование дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы обоих ЛС. Имеются данные о повышении концентрации дигоксина в плазме крови в среднем в 1,5 раза при одновременном применении с ранолазином. Поэтому необходим контроль концентрации дигоксина в начале и после окончания терапии с применением ранолази-

на. Ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, что может привести к повышению концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови (симвастатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус) может потребоваться снижение их дозы. При одновременном применении ранолазина и других ЛС, удлиняющих интервал QTc, может возникнуть фармакодинамическое взаимодействие и повыситься риск развития желудочковых аритмий. К числу таких ЛС относятся определенные антигистаминные ЛС (астемизол, мизоластин), антиаритмические средства (хинидин, прокаинамид), а также эритромицин и трициклические антидепрессанты (имипрамин, доксепин, amitриптилин). **Форма выпуска** ранолазина таблетки, покрытые оболочкой по 500 мг. Отпуск по рецепту.

Нестабильная стенокардия (стационарный этап лечения)

- нитроглицерин под язык или внутривенно;
- при отсутствии эффекта от нитратов назначается обезболивание (НПВС в сочетании с адъювантами); в некоторых случаях оправдано применение наркотических анальгетиков;
- БАБ внутривенно с переходом на прием внутрь или сразу per os;
- АСК с прямыми антикоагулянтами под контролем АЧТВ или фондапаринукс натрия (арикстра);
- Тромболитическая терапия не показана, если нет подъема сегмента ST на ЭКГ.
- АК если нет эффекта от БАБ или они противопоказаны, при сочетании нестабильной стенокардии с АГ;

При стабильной гемодинамике и отсутствии ишемии миокарда через 24 часа переходят на пероральную лекарственную терапию.

Неотложная помощь **при инфаркте миокарда** направлена на устранение боли, восстановление коронарного кровотока, ограничение размеров некроза, профилактику ранних осложнений (чаще аритмии и левожелудочковая недостаточность).

Тактика оказания помощи зависит от времени, прошедшего от начала болевого синдрома. На этапе скорой помощи вводят:

- O₂ через носовые катетеры;
- нитроглицерин под язык через каждые 5-10 мин;
- сохранение боли через 15 мин - наркотический анальгетик;
- АСК per os 500 мг (кишечнорастворимые формы АСК не применяются).
- Проведение системного тромболитического лечения фибринолитиками (тенектеплаза внутривенно болюсно, если диагностирован инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST или недавно возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса в течение 6 часов после появления симптомов ОИМ).
- Госпитализация в кардиореанимацию.

В стационаре производится коронароангиография и решается вопрос о целесообразности хирургического лечения ИБС (стентирование коронарных артерий или АКШ). Если хирургическое лечение не показано, то при продолжающихся болях или при усугублении признаков ишемии по данным ЭКГ – нитроглицерин (нитроджект 0,5% раствор для инъекций по 5 мл) внутривенно.

Рекомендации ЕОК 2017 г. для лечения пациентов с ИМ с подъемом ST
Внутривенные нитраты могут быть полезны в острый период ИМ у пациентов с гипертензией или СН **при отсутствии гипотонии, инфаркта ПЖ, или использования ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил) за предыдущие 48 часов.** После острого периода ИМ нитраты эффективны при купировании симптомов постинфарктной стенокардии. Назначение АК в остром периоде ИМ не показано. Оральные БАБ показаны пациентам с СН и/или ФВЛЖ ≤40%, если нет противопоказаний (IA). Внутривенные БАБ показаны во время поступления пациентов, подвергающихся пер-

вичному ЧКВ, если нет противопоказаний, без признаков ОСН и с САД >120 мм рт.ст. (IIa A). Назначение БАБ рекомендовано во время пребывания в стационаре и необходимо продолжить после выписки у всех пациентов без противопоказаний (IIa B). Следует избегать внутривенных БАБ у пациентов с гипотонией, ОСН, АВ-блокадой или брадикардией (III B). Рекомендуется назначать статинотерапию в максимальных дозах как можно раньше, если нет противопоказаний (I A). Целевой уровень ЛПНП <1,8 ммоль/л (I B). У пациентов с уровнем ЛПНП >1,8 ммоль/л, несмотря на максимально переносимые дозы статинов, следует рассмотреть дополнительную терапию для снижения уровня ЛПНП (IIa A). Рекомендуется назначать иАПФ, начиная с первых 24 часов ИМПСТ, у пациентов с СН, систолической дисфункцией ЛЖ, с диабетом или передним инфарктом (IA). Пациентам, которые не переносят иАПФ, следует назначить блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). БРА, предпочтительно валсартан, являются альтернативой иАПФ у пациентов с СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ (I B). Терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР) рекомендуется у пациентов с ФВ ЛЖ <40%, или СН, или диабетом, которые уже получают иАПФ и БАБ при условии, что нет почечной недостаточности или гиперкалиемии (I B). Эплеренон, селективный антагонист рецептора альдостерона, снижает уровень заболеваемости и смертности у этих пациентов.

Фибринолитики (время от начала болевого синдрома до 12 часов) могут назначаться на догоспитальном и госпитальном этапе лечения ИМ с подъемом ST. Прямые антикоагулянты или фондапаринукс натрия (время от начала болевого синдрома более 12 часов) назначаются на госпитальном этапе. Их назначение связано с проведением ЧКВ.

При вазоспастической стенокардии показаны АК и нитраты. **При стабильной стенокардии III–IV функционального класса** показаны β -АБ и/или ивабрадин, АК и нитраты в максимально переносимых дозах; при необходимости добавляются антиангинальные ЛС второй линии (никорандил, ранолазин, метаболические ЛС). Параллельно производится коррекция липидного профиля крови и профилактика тромбообразования (деагреганты).

Критерии эффективности антиангинальной терапии:

- прекращение приступов стенокардии;
- пробы с дозированной ФН демонстрируют увеличение переносимости нагрузок не менее чем на 1 ступень стандартного протокола.

Метаболические ЛС

Метаболические ЛС назначаются в дополнение к терапии лекарствами первой линии при их недостаточном терапевтическом эффекте или при непереносимости антиангинальной терапии первой линии, сопутствующий сахарный диабет, недостаточность периферических сосудов, ХСН.

Триметазидин (Предуктал, Тризидин-М, Триметазидин-МВ) - антигипоксантное средство. **Механизм действия** - цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот). ЛС предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ и фосфокреатинина. В условиях ацидоза триметазидин нормализует функционирование ионных каналов, препятствует накоплению кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание ионов калия. ЛС уменьшает внутриклеточный ацидоз и концентрацию фосфатов, которые обусловлены ишемией миокарда и реперфузией (восстановление кровотока); препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран. Триметазидин сокращает частоту приступов стенокардии, что приводит к уменьшению потребности в приеме нитратов. Через 2 недели лечения увеличивается толерантность к физической нагрузке, улучшается слух, уменьшается головокружение и шум в ушах. При сосудистой патоло-

гии глаз триметазидин восстанавливает функциональную активность сетчатки. **Фармакокинетика** После приема внутрь, 90 % триметазидина абсорбируется из ЖКТ. C_{\max} в плазме крови достигается через 2 часа. ЛС легко проникает через гистогематические барьеры. $T_{1/2}$ составляет 4,5-5 часов. Выводится из организма почками (около 60 % в неизмененном виде). **Противопоказания** - повышенная чувствительность к любому компоненту лекарства; почечная недостаточность с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин; выраженные нарушения функции печени; беременность; лактация, возраст до 18 лет. **Нежелательные (побочные) реакции** – аллергия, редко - диспепсия. О лекарственных взаимодействиях нет сведений. **Режим дозирования** - по 1 таблетке 2 раза/сут. во время еды. **Форма выпуска** - таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые оболочкой, по 35 мг. Отпускается по рецепту врача.

Мельдоний (Мельдоник-МИК, Милдронат) – антиангинальное, антигипоксическое, кардиопротекторное, адаптогенное, метаболическое, улучшающее мозговое кровообращение. ЛС является структурным синтетическим аналогом гамма-бутиробетаина - предшественника карнитина. Ингибирует фермент гамма-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот (в т.ч. ацилкарнитина, блокирующего доставку АТФ к органеллам клетки). При ишемии предупреждает нарушение транспорта АТФ и активирует гликолиз. В результате снижения синтеза карнитина повышается содержание γ -бутиробетаина, оказывающего вазодилатирующее действие. При остром ИМ мельдоний замедляет некроз ткани. На фоне сердечной недостаточности улучшает сократимость миокарда. При острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения способствует перераспределению кровотока в ишемизированные участки мозга, улучшая циркуляцию крови в очаге ишемии. Повышает клеточный и гуморальный иммунитет. Устраняет синдром абстиненции при хроническом алкоголизме. Повышает работоспособность, уменьшает симптомы психического и физического перенапряжения, способствует повышению выносливости. При приеме внутрь из ЖКТ всасывается 78%. C_{\max} достигается через 1–2 часа. Метаболиты выводятся через почки. $T_{1/2}$ составляет 3–6 часов. **Противопоказания** - гиперчувствительность, повышение внутричерепного давления. При беременности, лактации и у детей безопасность и эффективность не определены. **Нежелательные (побочные) реакции** – диспепсия, возбуждение, тахикардия, артериальная гипотензия, кожный зуд. **Лекарственные взаимодействия** - усиливает действие сердечных гликозидов; возможно развитие умеренной тахикардии и артериальной гипотензии при комбинации мельдония с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, гипотензивными ЛС и периферическими вазодилататорами. Можно сочетать мельдоний с антиангинальными ЛС, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими ЛС, диуретиками, бронхолитиками. **Форма выпуска** – капсулы по 0,25 и 0,5 (сут доза $_{\max}$ 0,5 при ИБС), 10% раствор по 5 мл для в/венного, в/мышечного введения и парабульбарных инъекций. ЛС отпускается по рецепту врача.

Тиотриазолин - антиишемическое, мембраностабилизирующее, антиоксидантное и иммуномоделирующее средство. Механизм действия - усиление компенсаторной активации анаэробного гликолиза и активации процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. Наличие в структуре молекулы тиотриазолина тиола серы (характерны окислительно-восстановительные свойства) и третичного азота (связывает избыток ионов водорода), что активирует антиоксидантную систему. Реактивация антирадикальных ферментов - супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы - предотвращает инициацию активных форм кислорода. Тиотриазолин тормозит процессы окисления липидов и ишемизированных участках миокарда, уменьшая зоны некроза и ишемии. Активация фибринолитической системы улучшает реологические свойства крови. Улучшение процессов метаболизма в миокарде обеспечивает

повышение его сократительной способности и способствует нормализации сердечного ритма у лиц с различными формами ИБС. Тиотриазолин обладает высокими гепатопротекторными свойствами (предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространение центрлобулярных некрозов печени, способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмены, увеличивает скорость синтеза и выделения желчи, нормализует ее химический состав). Биологическая доступность тиотриазолина (64,5%) не зависит от приема пищи. $T_{1/2}$ составляет - 1,3 часа, время достижения максимальной концентрации в плазме крови - 1,18 ч, связывание с белками крови не превышает 10 %. Максимальная концентрация тиотриазолина в плазме крови достигается при внутримышечном введении - через 0,84 ч, при внутривенном - через 0,1 часа. Тиотриазолин накапливается преимущественно в почках и в значительной концентрации он накапливается в толстой кишке, сердце, селезенке. Тиотриазолин выводится почками. **Противопоказания** - беременность, период лактации, дети до 5 лет. С осторожностью применяют ЛС при почечной недостаточности. **Нежелательные (побочные) реакции** – аллергические реакции; редко – диспепсия, головокружение, тахикардия, повышение АД. Способ применения и дозы зависят от патологии и степени ее выраженности. **Лекарственные взаимодействия** - тиотриазолин повышает эффективность антиаритмических, антиангинальных ЛС и лекарств с положительным инотропным действием миокарда. Комбинация тиотриазолина с ноотропными ЛС усиливает церебропротективные и ноотропные эффекты. **Форма выпуска** – 2,5% раствор в амп. по 2 мл. и 4 мл.; таблетки по 0,1 и 0,2; 1% глазные капли по 5 мл. Отпускается по рецепту врача.

Лекарственные средства, корригирующие липидный обмен (гиполипидемические лекарственные средства).

Липидный обмен.

Липиды – гидрофобные соединения, которые транспортируются кровью в виде транспортных систем – липопротеинов (Рисунок 25, 26, 27)

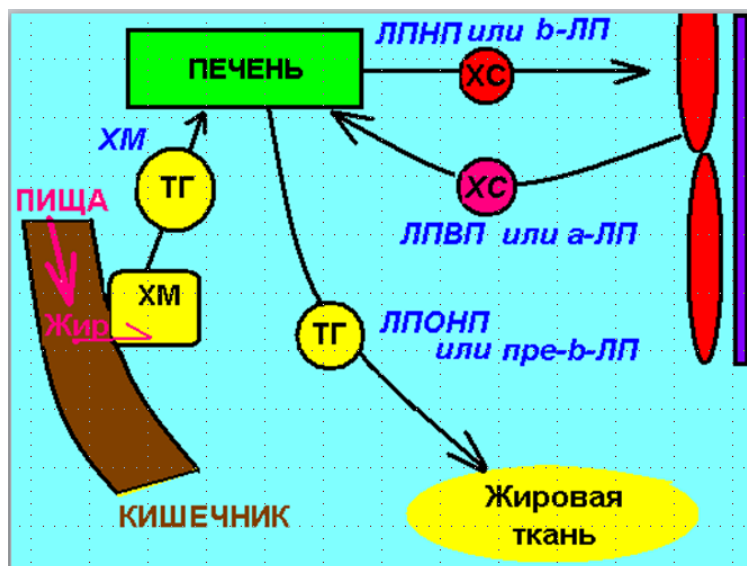


Рисунок 25- Схема липидного обмена

Холестерин (Схема 1):

- 300-500 мг поступает с пищей
- 700-1000 мг синтезируется в организме

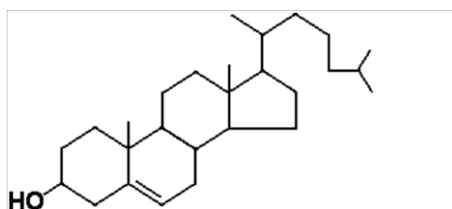


Схема 1 – Химическое строение холестерина

Эндогенный синтез холестерина осуществляется: 80% в печени, 10% в стенке тонкой кишки, 5% в коже.

Функции холестерина: обязательная составная часть мембран клеток, используется для образования кортикоидных и половых гормонов, используется для образования желчных кислот и витамина D.

Транспортируется: атерогенно в ЛПНП и антиатерогенно в ЛПВП.

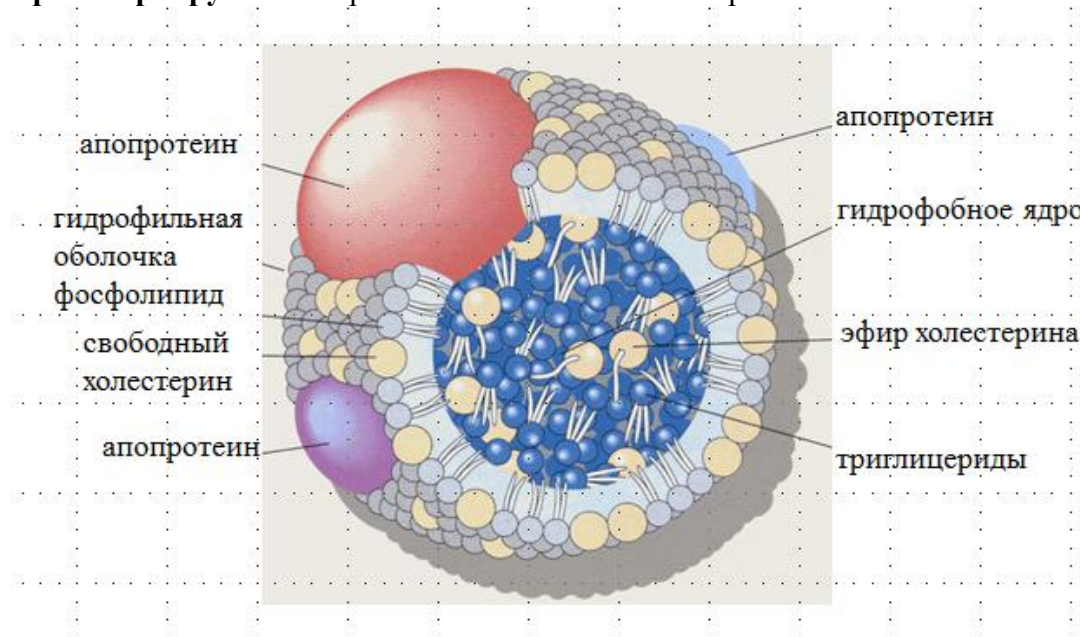


Рисунок 26 - Липопроотеиды – транспортеры липидов








							
	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	Лп(а)	ЛВП ₂	ЛВП ₃
Плотность (г/мл)	<0,95	<1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,050-1,090	1,063-1,125	1,125-1,210
Диаметр (нм)	80-120	30-80	23-35	18-25	21-26	5-12	
Электрофоретическая подвижность	На старте	пре-β	широкая β	β	пре-β	α	
Состав в % от общей массы:							
Белок	2% (В48; Е;С2; С3; А1; А2)	10% (В100; Е; С2; С3)	18% (В100; Е)	25% (В100)	30% [апо(а)-В100]	55% (А1; А2; С3; Е)	
Триглицериды	85%	50%	26%	10%	6%	4%	
Холестерин (ХС)	1%	7%	12%	8%	8%	2%	
Эфиры ХС	3%	13%	22%	37%	36%	15%	
Фосфолипиды	9%	20%	22%	20%	20%	24%	

Рисунок 27 - Классы липопроотеидов

Триглицериды (ТГ, Схема 2)

ТГ – сложные эфиры жирных кислот и глицерина. Существуют в плазме в течение нескольких часов, постоянно подвергаясь гидролизу под действием плазменной липопротеинлипазы. ЖК – основной источник энергии. ЖК – основа образования цитокинов и простаноидов. Транспортируются: из кишечника – хиломикронами, из печени – ЛПОНП.

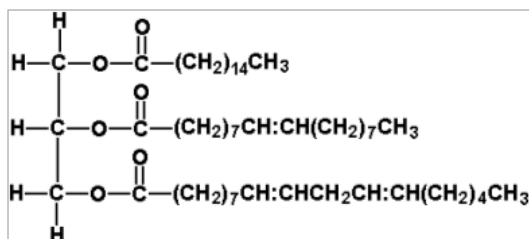


Схема 2 – Химическое строение триглицеридов

Лабораторное определение: ОХС, ХС ЛВП, ТГ (Таблица 68).

Расчет ХС ЛНП по формуле Фридвальда (При значениях ТГ < 4,6 ммоль/л):

➤ В ммоль/л: ХС ЛНП = ОХС - ТГ/2,2 - ХС ЛВП

➤ В мг/дл: ХС ЛНП = ОХС - ТГ/5 - ХС ЛВП

Уровень ХС ЛНП (ммоль/л) рассчитывается по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС - (ХС ЛВП + ТГ/2,2). Формула Фридвальда дает точный результат если уровень ТГ не превышает 4,5 ммоль/л. Чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л).

Таблица 68 - Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	≤ 5,5	≤ 5,0	≤ 4,5	≤ 4,0
ХС ЛНП	≤ 3,5	≤ 3,0	≤ 2,5	≤ 1,8
ХС ЛПВП	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2	муж.>1,0 жен.>1,2
ТГ	< 1,7	< 1,7	< 1,7	< 1,7

Дислипидемии (Таблица 69).

Гиперлипидемии связаны, как правило, с увеличением содержания в крови холестерина и/или триглицеридов, а также они развиваются в результате различных заболеваний - таких, как сахарный диабет, гипотиреоз и др. *Гиперхолестеринемия* встречается гораздо чаще. В 5% случаев она является наследственной болезнью, но в основном причина её развития не известна. *Атеросклероз* - точно неизвестно, каким образом в артериях образуются атероматозные бляшки, но считается, что процесс локального повреждения интимы сосудов запускает турбулентный кровоток. Атероматозные бляшки, выступающие в просвет сосудов, богаты холестерином и имеют липидную основу. При разрыве шапки атероматозной бляшки в зоне повреждения сосудистой стенки образуется тромб, а окклюзия просвета артерий тромбом может вызвать развитие нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда или инсульта. Исследования показали, что между концентрацией холестерина в плазме крови и выраженностью атеросклероза коронарных артерий существует прямая связь. Атерогенез усиливается при воздействии допол-

нительных факторов риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наследственные или приобретенные болезни сердца, гипертрофия левого желудочка).

Таблица 69 - Классификация дислипопропротеидемий

Тип ГЛП	Преобладающий ЛП	ХС	ТГ	Атерогенность	Частота
I	Хиломикроны	норма	↑↑↑↑	Не доказана	< 1%
IIA	ЛПНП	↑↑	норма	+++	10%
IIB	ЛПНП + ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%
III	ЛПНП	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %
IV	ЛПОНП	Норма или ↑	↑↑	+	45%
V	ХМ + ЛПОНП	↑↑	↑↑↑↑	+	< 5%

Вторичные дислипопропротеидемии.

- СД 2 типа
- ХПН
- Нефротический синдром
- Гипотиреоз
- Гиперурикемия
- Ожирение

Факторы риска

- Избыточное употребление алкоголя
- Холестаз
- Беременность
- Anorexia nervosa
- Липодистрофия
- Лекарственные средства (неселективные бета-блокаторы, эстрогены, кортикостероиды, анаболические стероиды, циклоспорин)

Таблица 70 - Уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начать терапию

Категория	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала лекарственной терапии	Целевой уровень общего ХС	Целевой уровень ХС ЛНП, ммоль/л
Очень высокий риск	> 2,0	> 2,0	< 4,0	< 2,0
Высокий риск	> 2,5	> 2,5	< 4,5	< 2,5
Умеренный риск	> 3,0	> 3,5	< 5,0	< 3,0
Низкий риск	> 3,5	> 4,0	< 5,0	< 3,0

Классификация гиполипидемических средств (Таблица 71).

- Ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазы (статины);
- Производные фиброевой кислоты (фибраты);
- Секвестранты желчных кислот;
- Лекарственные средства никотиновой кислоты;
- Ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб)
- Омега-3 ПНЖК (омакор)

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

- Ловастатин
- Симвастатин
- Правастатин

- Флувастатин
- Аторвастатин
- Розувастатин

Таблица 71 - Лекарственные средства применяемые для лечения гиперлипидемии

Группы лекарственных средств	ХС	ТГ	ТИП ГЛП
Статины	↓↓↓	↓	IIA (IIB)
Фибраты	↓	↓↓↓	IV (IIB)
Никотиновая кислота	↓↓	↓↓	IIA, IIB, IV
Секвестранты ЖК	↓↓	(↑)	IIA
Ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб)	↓↓	-	IIA (IIB)
Омега-3 ПНЖК (омакор)	-	↓	IIB, IV (V)

Совместные рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий, 2016 г.

«Мы надеемся, что практикующие врачи будут прикладывать все возможные усилия для *максимально возможного снижения холестерина ЛНП* у своих пациентов. Чтобы помочь достигнуть этого, мы определили последовательность применения лекарственных средств.

Основу лечения должны составлять *статины*, затем – лечение комбинацией с *эзетимибом*, а в качестве третьей линии – *новые ингибиторы PCSK9*» (Профессор Катапано).

Таблица 72 - Параметры липидного профиля для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности гиполипидемической терапии

Параметр	Оценка сердечно-сосудистого риска	Терапевтическая мишень
ОХС	По шкале SCORE: I C	При невозможности определить ХС ЛНП: IIa A
ХС ЛНП	Основной: I C	Основная: I A
ТГ	Дополнительный: I C	При ГТГ: IIa B
ХС ЛВП	Дополнительный: I C	Не должен использоваться: III C
ХС неЛВП	альтернативный ХС ЛНП маркер риска при уровне ТГ >2,3 ммоль/л у больных МС, СД или ХБП: IIa C	Вторичная при смешанной ГЛП, СД, МС или ХБП: IIa B
Лп(а)	у пациентов умеренного и высокого риска и при наличии отягощенного семейного анамнеза по ССЗ: IIa C	Вторичная после достижения целевого ХС ЛНП: IIa C
Апо В	альтернативный ХС неЛВП маркер при смешанной ГЛП, СД, МС или ХБП: IIa C	Вторичная: IIa B

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) являются эффективными гиполипидемическими средствами. Они эффективно снижают как общий уровень липидов в крови, так и содержание липопротеинов низкой плотности. Применение *статинов* уменьшает выраженность коронарной недостаточности и снижает смертность пациентов при этой патологии (Рисунок 28, 29).

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются лекарственными средствами выбора при заболеваниях, связанных с атеросклерозом. *Статины*, ингибируя фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу, угнетают синтез холестерина в печени. Уменьшение содержания холестерина в плазме крови и тканях способствует ком-

пенсаторному увеличению его синтеза в печени (иногда до нормы даже в присутствии лекарств, Таблица 73).

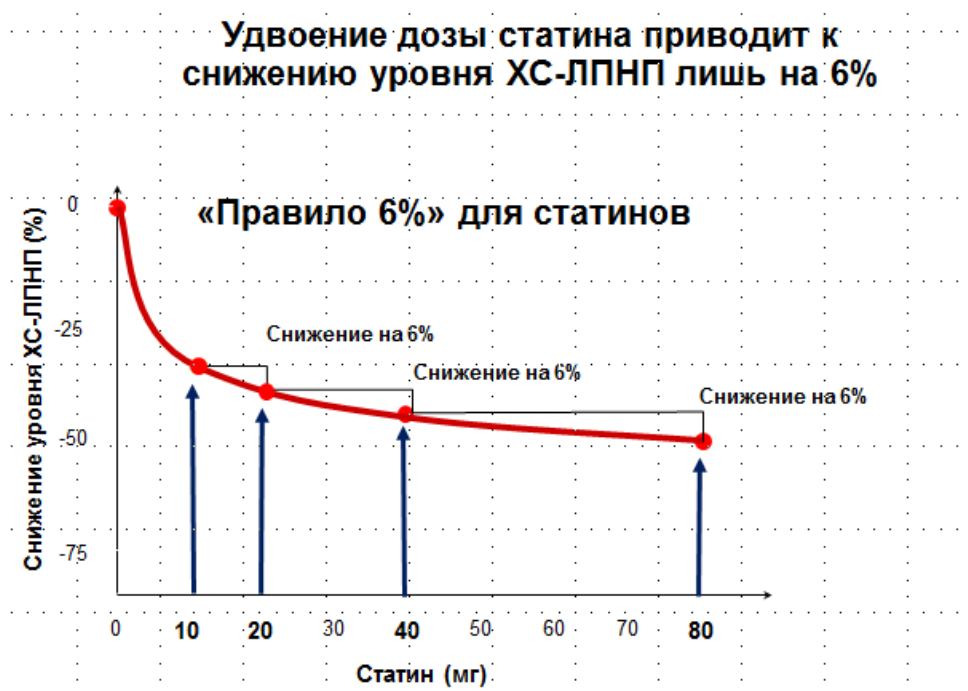


Рисунок 28 – Динамика снижения уровня ХС-ЛПНП, в зависимости от дозы статинов

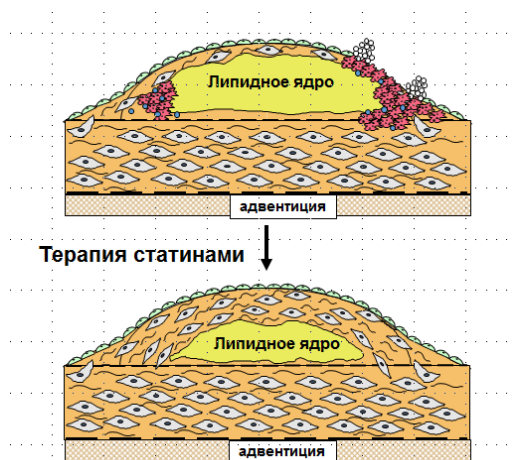


Рисунок 29 - Стабилизация атеросклеротической бляшки при терапии статинами

Таблица 73 - Генерики статинов, представленные на фармацевтическом рынке

	Лекарственное средство	Дозы (в мг)
Ловастатины	Ловастерол	20-40
	Медостатин	20-40
	Ровакор	20-40
	Холетар	20-40
Симвастатины	Вазилип	20-80
	Веро-симвастатин	20-40
	Симвакард	20-80
	Симвор	20-40
	Симгал	20-80
	Симло	20-40

Механизм действия статинов:

- Блокада фермента ГМГ-КоА редуктазы.
- Блокада ранней реакции биосинтеза ХС.
- Повышение количества мембранных рецепторов к ЛПНП.
- Понижение концентрации ХС в крови

Фармакокинетика статинов:

- Быстро всасываются после приема внутрь (30-98%).
- T_{max} в крови достигается через 0,5-4 часа.
- Пища не влияет на всасывание симвастатина.
- Пища повышает концентрацию ловастатина в крови
- Пища понижает БД остальных статинов (правастатина, флувастатина, аторвастатина).
- Метаболизируется в печени: гидролиз, микросомальное окисление
- Основной путь биотрансформации статинов осуществляется печенью.
- Максимальный эффект достигается через 4-6 недель.

Снижение на 1 ммоль/л ХС в крови, начиная с любого уровня, снижает риск основных сердечно – сосудистых событий на 22%.

Алгоритм выбора гиполипидемических средств (статинов)

- Определение факторов риска (Таблица 74)
- Оценка категории риска (высокий, умеренный, низкий): *клиника, 10-летний риск по SCORE (Рисунок 30), ХС, ТГ*
- Выбор способа лечения – немедикаментозное или лекарственное лечение

Таблица 74 - Нелипидные факторы риска развития атеросклероза

Фактор	Показатель
Возраст	Мужчины > 45 лет Женщины > 55 лет или с ранней менопаузой
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	ИМ или внезапная смерть у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет
Курение	Вне зависимости от количества
АГ	АД > 140/90 мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных ЛС
СД 2 типа	Глюкоза натощак > 6 ммоль/л
Абдоминальное ожирение	Объем талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см

Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ (Рисунок 30)***Очень высокий риск:***

- Пациенты с ОКС.
- Пациенты, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте.
- Пациенты с наличием нескольких факторов риска, при оценке которых по таблице SCORE суммарный риск смерти от ССЗ $\geq 10\%$.

Высокий риск:

- Пациенты с любым (не острым) клиническим проявлением ИБС или ее эквивалентами по риску: клинически выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела орты, СД 2-го типа, СД 1 типа с МАУ.
- Пациенты без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько факторов риска, при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск фатального исхода заболеваний находится в пределах 5-9 %.

Умеренный риск:

- Лица без клинических проявлений ИБС, но у которых существует риск развития атеросклероза вследствие наличия нескольких ФР и у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по таблице SCORE составляет 1-4 %.
- Лица без клинических проявлений ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской < 65 лет).

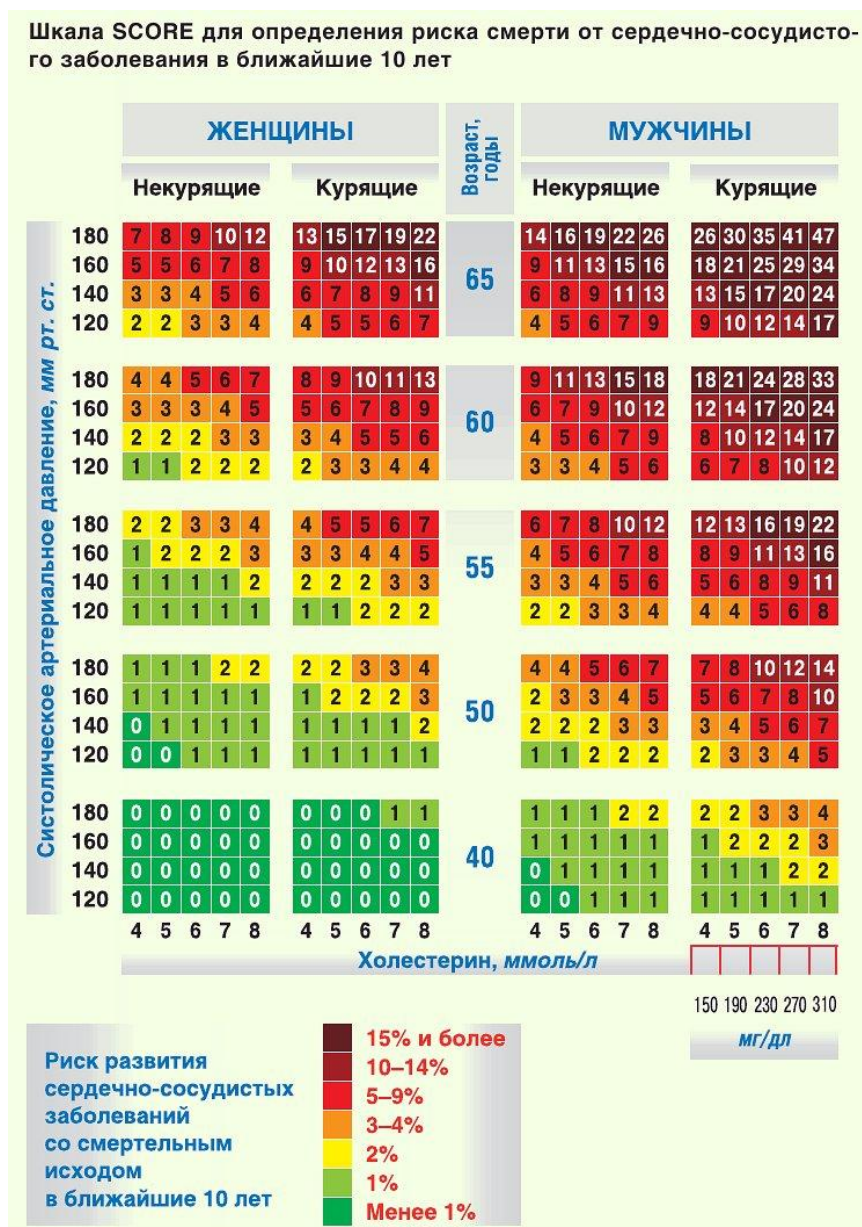


Рисунок 30 - SCORE – таблица рисков фатальных осложнений, 2007
(Градации рисков: > 10%, 5-9%, 1-4 %, < 1 %)

Показания к назначению статинов.

Статины назначают для коррекции гиперлипидемии IIa типа, при наличии наследственной гиперхолестеринемии. Нередко статины назначают в комбинации с лекарственными средствами других фармакологических групп. Статины снижают уровень общего ХС и уровень ХС ЛПНП.

Назначение и дозы

Статины назначаются в дозе 10 – 80 мг/сутки однократно с вечерним приемом, так как биосинтез ХС осуществляется, главным образом, во время сна. Начальная доза

повышается через каждые 4 недели, если не достигнут желаемый уровень ХС ниже 2,6 ммоль/л.

Сравнительная характеристика статинов представлена на Рисунке 31, Таблице 75, 76.

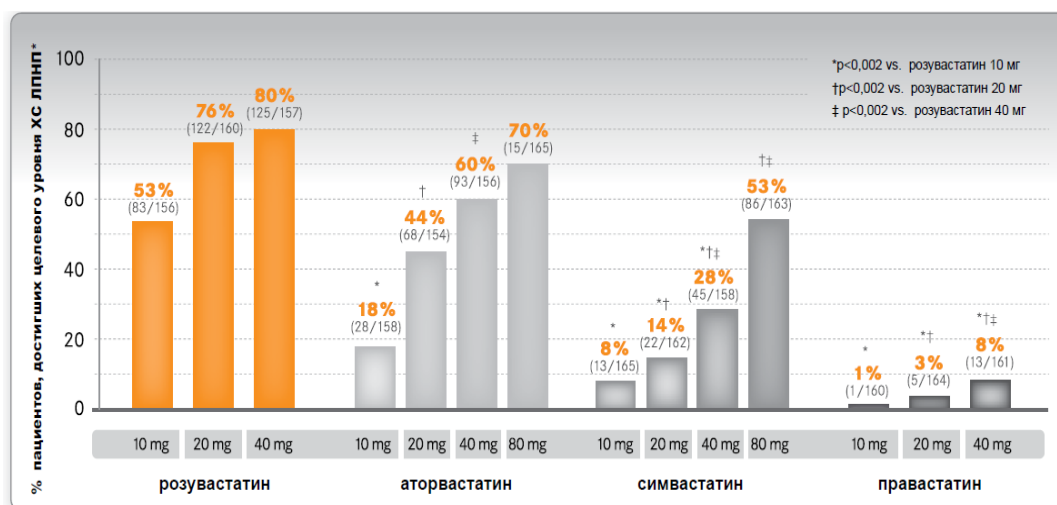


Рисунок 31 - Соотношение всех пациентов, которые достигли уровня ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л через 6 недель лечения

Таблица 75 - Лекарственные средства розувастатина, представленные на фармацевтическом рынке

Наименование ЛС	Производитель	Примечание (5, 10, 20 мг, 30 таблеток)
Крестор	Астра-Зенека (Англия)	Оригинальное ЛС
Розарт	Активис (Исландия)	Генерическое ЛС
Роксера	KRKA (Словения)	Генерическое ЛС
Розукард	Зентива (Чехия)	Генерическое ЛС
Мертенил	Гедеон-Рихтер(Венгрия)	Генерическое ЛС
Тевастор	Тева (Израиль)	Генерическое ЛС
Сувардио	Сандоз (Швейцария)	Генерическое ЛС

Таблица 76 - Лекарственные средства аторвастатина, представленные на фармацевтическом рынке

Наименование ЛС	Производитель	Примечание (10, 20, 40 мг, 30 таблеток)
Липримар	Пфайзер (США) - (Пуэрто-Рико)	Оригинальное ЛС
Торвакард	Зентива (Словакия)	Генерическое ЛС
Аторис	KRKA (Словения)	Генерическое ЛС
Тулип	Сандоз (Швейцария)	Генерическое ЛС
Аторвастатин	Алси Фарма (Россия)	Генерическое ЛС
Аторвастатин-Тева	Тева (Израиль)	Генерическое ЛС
Аторвастатин	Канонфарма (Россия, СПб)	Генерическое ЛС

Новые статины: питаваастатин (Ливазо).

Является представителем циклопропиловой группы. Основным отличием от предшественников является выведение с желчью с повторным всасыванием – высокая биодоступность, совместимость с другими лекарствами, низкая токсичность.

Фармакодинамика

Обеспечивает стимуляцию синтеза Апо А1 - увеличение ЛПВП и снижение уровня ТГ, что способствует улучшению метаболизма глюкозы. Активирует экспрессию мРНК рецептора ЛПНП с усилением его захвата из крови.

Показания к применению питавастатина (Таблица 77)

- Эффективен при дислипидемиях **IIA, IIB, IV** типов по Фредриксону.
- Стимуляция синтеза Апо А1 - увеличение ЛПВП, снижение уровня ТГ, улучшение метаболизма глюкозы.
- Активация экспрессии мРНК рецептора ЛПНП с усилением его захвата из крови.
- Эффективен при дислипидемиях **IIA, IIB, IV** типов по Фредриксону.

Таблица 77 – Назначения, дозы и эффекты питавастатина (Ливазо)

Доза	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Плацебо	– 1,3	– 4,0	2,5	– 2,1
1 мг	– 22,8	– 33,3	9,4	– 14,8
2 мг	– 26,1	– 38,2	9,0	– 17,4
4 мг	– 32,5	– 46,5	8,3	– 21,2

Побочные реакции статинов.

- Боли в животе, запоры, диарея (как правило, не требуют прекращения терапии),
- повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ (терапия прекращается, если уровни ферментов превышают в 3 раза верхний предел нормы),
- миалгия,
- миопатия с повышением КФК более 5 верхних пределов нормы (в этих случаях терапия приостанавливается).
- Рабдомиолиз - уровень КФК превышает норму в 10 раз, в моче появляется миоглобин, терапия немедленно прекращается.

Противопоказания

Статины противопоказаны при беременности, так как для нормального развития плода необходим холестерин.

Производные фиброевой кислоты (фибраты, Таблица 78).

- Клофибрат
- Гемфиброзил
- Безафибрат
- Фенофибрат
- Ципрофибрат
- Этофибрат

Таблица 78 - Производные фиброевой кислоты (фибраты)

МНН	Торговые названия	Доза в таблетке (мг)	Суточная доза
Клофибрат	Атромид, Мисклерон	Капсулы, 500 мг	0,5-1,0 г 2 раза в сутки
Гемфиброзил	Инногем, Иполипид	Капсулы, 300 мг	1200 мг 2 раза в день
Безафибрат	Безалип	Таблетки 200 мг	200 мг 3 раза в день
Фенофибрат	Липантил, Нофибал, Грофибрат, Трайкор	Капсулы 200 мг Капсулы 140 мг	200 мг 1 раз в день 140 мг 1 раз в день
Ципрофибрат	Липанор	Таблетки 100 мг	100 мг 1-2 раза в день
Этофибрат	Липо-мерц	Капсулы-ретард 500 мг	500 мг 1 раз в день

Механизм действия фибратов

Умеренно снижают содержание в крови ЛПНП (в среднем на 10%) и повышают уровень ЛПВП (в среднем на 10%). Стимулируя липопротеинлипазу, фибраты активно снижают содержание в плазме крови триглицеридов (в среднем на 30-40%). Они являются лекарственными средствами выбора при повышенном уровне триглицеридов в плазме крови, когда имеется риск развития панкреатита.

Показания к назначению фибратов

- Высокий уровень ТГ
- Низкий уровень ЛПВП
- Гиперлипотеинемии III, IV, V фенотипов

Побочные реакции при приеме фибратов

Применение фибратов может вызвать миозитоподобный синдром, который наиболее часто отмечается при сочетании фибратов со статинами, поэтому подобных комбинаций следует избегать. Фибраты могут вызывать боли в ЖКТ, астению, миалгию (иногда миопатию), увеличение печеночных ферментов, возможно образование желчных камней. Они усиливают антикоагулянтный эффект ЛС кумариновой группы.

Рекомендации ADA по лечению дислипидемии у пациентов сахарным диабетом.

- Улучшение только гликемического контроля не снижает риск ИБС
- Наиболее частые нарушения при ИНСД- низкий ЛВП и высокий уровень ТГ
- ХС-ЛВП наилучший предиктор сосудистых осложнений при сахарном диабете
- У пациентов с ИБС начало терапии для снижения ХС-ЛНП с 130 до 100 mg/dl (3,1→2,6 ммоль/л)
- Оптимальный уровень ХС-ЛВП > 1,1 ммоль/л, начало терапии: ЛВП < 40 mg/dl
- *Фибраты* – приоритет при низком уровне ЛВП, вторая линия терапии при повышении уровня ХС-ЛНП.

Секвестранты желчных кислот

- *Холестирамин*
- *Колестипол*

Это порошкообразные вещества, которые следует запивать водой. Они увеличивают выведение желчных кислот из организма, одновременно уменьшая всасывание холестерина из кишечника. Снижение концентрации холестерина в гепатоцитах вызывает компенсаторное увеличение числа лпнп-рецепторов и повышение активности гмг-коаредуктазы. Увеличение числа лпнп-рецепторов в печени является основным механизмом гипохолестеринемического действия препаратов этой группы, так как они не эффективны при наследственной гомозиготной гиперхолестеринемии.

Механизм действия

- Связывают желчные кислоты в кишечнике, увеличивают их выделение с калом
- Увеличивают синтез желчных кислот из эндогенного ХС, истощая его запасы в печени
- Увеличивают количество ЛПНП – рецепторов печени, повышая клиренс ЛПНП и ЛПОНП
- Уменьшают общий ХС и ЛПНП

Побочные реакции секвестрантов желчных кислот

Побочные реакции секвестрантов желчных кислот связаны с их влиянием на кишечник. Лекарственные средства не всасываются из желудочно-кишечного тракта; при их применении возможно появление вздутия живота, диспепсии, поноса или запора.

Также секвестранты желчных кислот вызывают нарушения всасывания других анионных веществ (тиазидовые диуретики, β -блокаторы, сердечные гликозиды, тироксин, фибраты, непрямые антикоагулянты) и вызывают нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты.

Назначение и дозы

Назначают *холестирамин* и *колестипол* внутрь в 2-3 приема в течение 14 дней. Действие начинается через 24-48 ч. Эффект сохраняется в течение 2-4 недель. *Холестирамин* назначают в дозе 8-24 г/день, *колестипол* в дозе 5-30 г/день.

Лекарственные средства никотиновой кислоты

- *Никотиновая кислота (ниацин)* – 1,5-3 г/сутки
- Пролонгированная форма никотиновой кислоты (*эндурацин*) – 1,5 г/сутки

Лекарственные средства на основе никотиновой кислоты применяют при гиперлипотеинемии II а, II б, III, IV, V.

Они снижают содержание в плазме крови ЛПОНП, триглицеридов (на 30-50%), холестерина (на 10-20%) и увеличивает уровень ЛПВП.

Кислота никотиновая была первым гиполипидемическим средством, позволившем снизить смертность при ИБС.

Применение лекарственных средств на основе никотиновой кислоты ограничивает частое возникновение побочных реакций (например, покраснение лица, головокружение, сердцебиение).

В настоящее время никотиновую кислоту в комбинации с анионообменными смолами используют при наследственной гиперхолестеринемии.

Механизм действия и эффекты никотиновой кислоты и лекарственных средств на ее основе:

- уменьшают синтез ЛПОНП в печени
- Блокируют высвобождение ЖК из жировой ткани
- Понижают уровень ТГ на 20-40%
- Снижают уровень ХС ЛПНП – на 10-20%
- Повышают ХС ЛПВП на 15-30%

Побочные реакции никотиновой кислоты и ЛС на ее основе (Таблица 79)

- Покраснение лица и верхней половины туловища
- Чувство жара и прилива
- Боли в животе
- Печеночная недостаточность (редко)

Омакор

Все длинноцепочечные (>17 C) жирные кислоты, составляющие основы биологических мембран: сетчатка, ЦНС, мышцы, в том числе миокард.

Омега-3 и Омега-6 ЖК (C20) основополагающие компоненты эйкозаноидов, из которых синтезируются регуляторы:

- Простагландины,
- Тромбоксаны,
- Лейкотриены.

Модуляторы многих биологических процессов: тромбогенез, регуляция кровяного давления, иммунных процессов, воспаления.

Источники длинноцепочечных ПНЖК.

Омега-3

- а-линоленовая кислота: рапс (сурепица), лен, соя, ореховое масло;
- ЭПК / ДГК: скумбрия, сельдь, лосось, тунец, рыбий жир;

- линоленовая кислота: кукуруза, оливки, подсолнечник;
- арахидоновая кислота: мясо, яичный желток.
-

Таблица 79 - Побочные эффекты гиполипидемических средств

Группы липоде-мических лекарствен-ных средств	Побочные реакции
Статины	Боли в животе, запоры, диарея (как правило, не требуют прекращения терапии), повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ (терапия прекращается, если уровни ферментов превышают в 3 раза верхний предел нормы), миалгия, миопатия с повышением КФК более 5 верхних пределов нормы (в этих случаях терапия приостанавливается). Рабдомиолиз - уровень КФК превышает норму в 10 раз, в моче появляется миоглобин, терапия немедленно прекращается.
Фибраты	Боли в животе, обострение желчно-каменной болезни, миалгии и миопатии, алоpecia (редко), импотенция (редко).
Никотиновая кислота (Эндурацин)	Боли в животе, кожные аллергические реакции, приливы, чувство жара, повышение печеночных ферментов, печеночная недостаточность (редко), гипергликемия, гиперурикемия.

Механизм действия эйкозаноидов и ПНЖК представлен на Рисунке 32, 33.

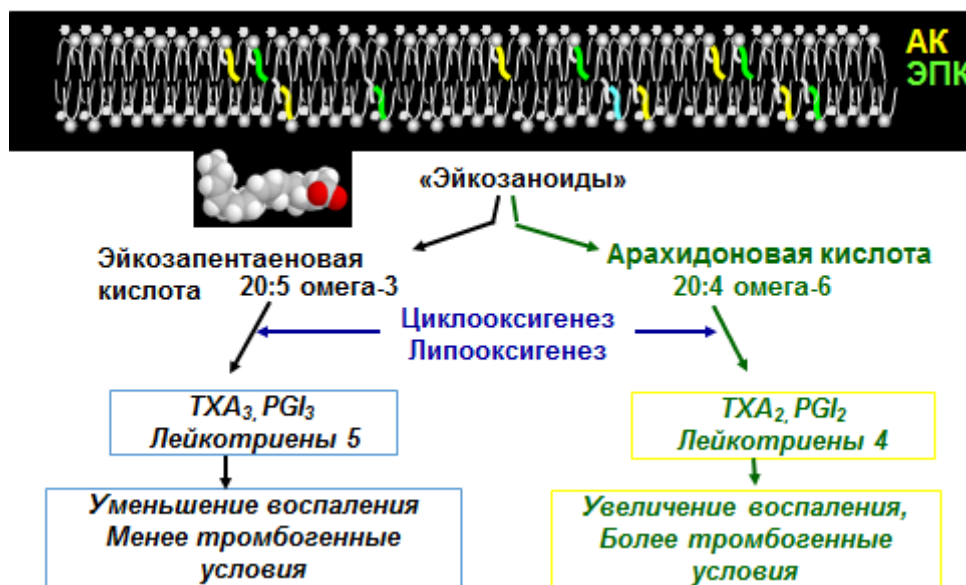


Рисунок 32 - Механизм действия эйкозаноидов

Омега-3 ЖК (Омакор)

- Антитромбогенное действие
- Противовоспалительное действие
- Антиаритмическое действие
- Антиатеросклеротическое действие

Механизм действия омега-3 ЖК представлен на Рисунке 34.

Комбинированное применение гиполипидемических средств

При некоторых видах гиперлипидемии необходимо комбинированное применение гиполипидемических средств, например, совместное использование анионообменных смол и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

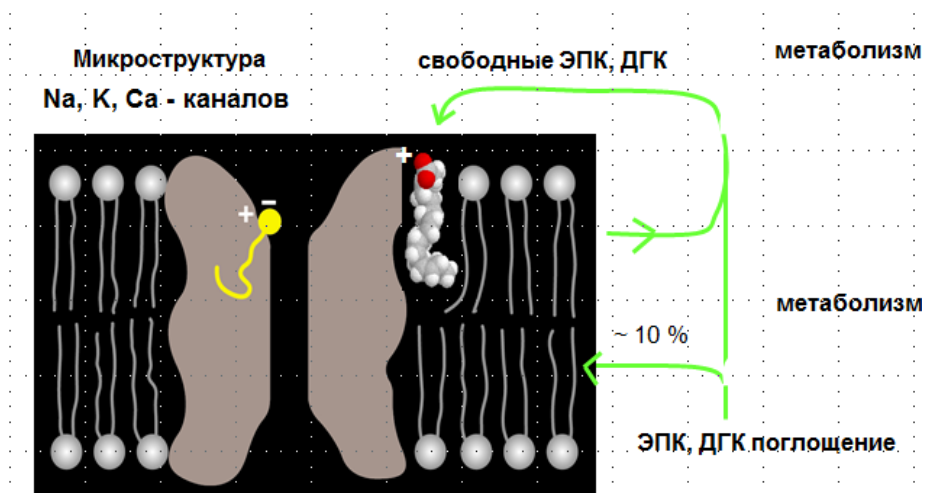


Рисунок 33 – Механизм действия длинноцепочечных ПНЖК

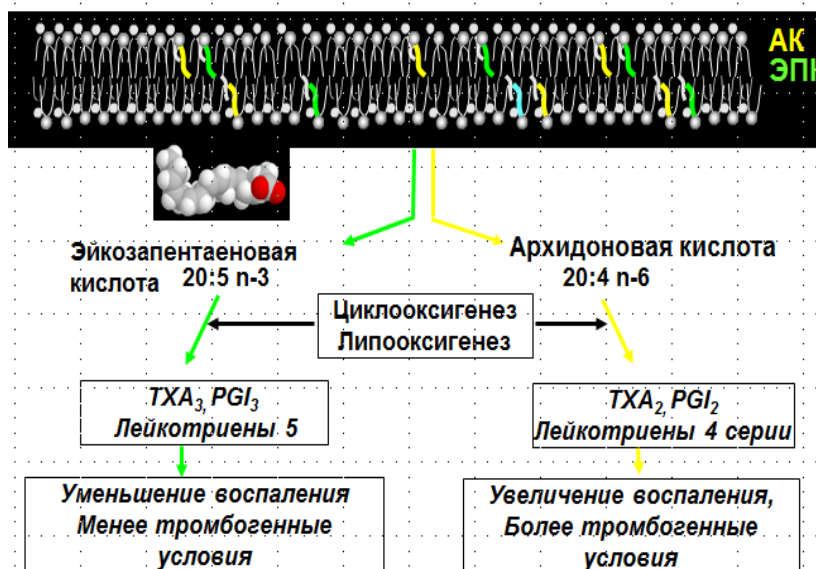


Рисунок 34 - Механизм действия омега-3 ЖК

Эйкозапентаеновая кислота + статины

По данным исследований проводимых в Японии, получены следующие сведения: 19000 человек получали лечение: статины (правастатин 10 мг или симвастатин 5 мг) и статины + эйкозапентаеновая кислота (1,8 г в виде этилового эфира) на протяжении 4,6 лет. *Результат:* снижение смертности при комбинированной терапии на 19% ($p=0,011$) по сравнению с монотерапией статинами.

Физиологические корректоры липидного обмена

- Эссенциале
- Липостабил
- Омега-3 ЖК (омакор)

Данные лекарственные средства нормализуют содержание ЛП, снижают повышенный уровень ЛП в крови, мобилизуют ХС и выводят его из стенок артерий, уменьшают атеросклеротические поражения сосудов, улучшают реологические свойства крови.

Немедикаментозное лечение дислиппротеинемий

Пищевое поведение:

- Жиры: ограничение < 30% от ценности энергетической, увеличение ненасыщенных жиров, увеличение омега-3 ПНЖ.

- Увеличение потребления клетчатки не менее 30 г/сутки: овощи, фрукты.

Коррекция веса: - ограничение потребления жиров (энергия), увеличение расхода энергии (физическая нагрузка).

$ИМТ = \text{вес, кг} / \text{рост, м}^2$ (норма 19-25 кг/м²)

Диетические рекомендации

- Насыщенные жиры < 10% от калорийности.
- Мясо или птица приготавливаются, чтобы жир стекал.
- Бульон охладить и удалить затвердевший жир
- Овощи поглощают жир и не должны готовиться вместе с мясом.
- Готовить без жира на не подгорающей посуде
- Ограничить продукты богатые холестерином (яйца, печень, почки, мозги).
- Несколько раз в неделю в рацион не включать мясо, ограничить сыр, орехи.

Этапы диетотерапии (Таблица 80):

1 этап – ограничить жиры до 30% калорийности, включить эссенциальные жиры, клетчатку.

2 этап (через 6-12 недель при отсутствии эффекта) - ограничить жиры до 25% (7% насыщенные), ХС до 200 мг, мясо до 170 г.

3 этап (через 6-12 недель) ограничить жиры до 20%, мясо до 170 г.

Таблица 80 - Диетотерапия гиперхолестеринемии

Компонент питания	I этап (первичная профилактика)	II этап (первичная и вторичная профилактика)
Общий жир	Менее 30%	Менее 30%
Жирные кислоты		
-насыщенные	Менее 10%	Менее 7%
-полиненасыщенные	До 10%	До 10%
-мононенасыщенные	10-15%	10-15%
Углеводы	50-60%	50-60%
Белок	10-20%	10-20%
Холестерин	Менее 300 мг/день	Менее 200 мг/день
Общая калорийность	Достаточная для достижения и поддержания желаемого веса	

Диетологические рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза (Таблица 81).

Таблица 81 - Диетические рекомендации Европейского кардиологического общества и Европейского общества атеросклероза

Продукты	Рекомендуются	Ограниченный прием	Не рекомендуются
Жиры	Ограничить прием всех жиров.	Подсолнечное, кукурузное, соевое, оливковое, хлопковое масло. Мягкие маргарины с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.	Сливочное масло, животный жир, свиное сало, пальмовое и кокосовое масло, твердые маргарины.
Мясо, яйца	Курица без кожи, индейка, телятина, кролик, дичь. Яичный белок.	Постная говядина и фарш из нее, ветчина, печень и почки. Яйца: 1-3 в неделю.	Мясо с видимым жиром, колбаса, сосиски, салями, паштеты, утка, гусь, кожа домашней птицы.

Продукты	Рекомендуются	Ограниченный прием	Не рекомендуются
Рыба	Вся "белая" рыба: треска, камбала. Жирная рыба: сельдь, макрель, сардины, тунец, лосось.	Рыба, приготовленная на рекомендуемом масле, моллюски, морские ракообразные.	Икра рыб. Рыба, жареная на не рекомендуемом масле или жире.
Молочные продукты	Обезжиренное молоко, нежирные творог, сыры, кефир, йогурт.	Частично обезжиренное молоко, сыры средней жирности.	Цельное молоко, сгущенное молоко, сливки, сметана, жирные творог, сыры, кефир, мороженое.
Фрукты, овощи	Все свежие и замороженные овощи, кукуруза, бобовые, вареный картофель. Свежие, сушеные или несладкие консервированные фрукты. Грецкие орехи, каштан.	Картофель, приготовленный на рекомендуемом масле. Фрукты в сиропе, засахаренные фрукты. Миндаль, лесной орех.	Картофель, приготовленный на животном жире, картофель фри, картофельные чипсы.
Злаки и выпечка	Хлеб из муки грубого помола, овсяная каша, неполированный рис, блюда из кукурузы, макаронные изделия из цельных зерен. Овсяное печенье, нежирные пудинги.	Белый хлеб, сладкие каши, полированный рис, макаронные изделия из белой муки. Несладкое печенье, песочные и бисквитные пирожные, приготовленные на рекомендуемом масле.	Булки, пирожные, бисквиты, кондитерские изделия, приготовленные на нерекондуемых жирах.
Супы	Овощные супы	Супы в пакетах, мясные супы.	Супы-пюре на жирных бульонах
Напитки	Чай, некрепкий кофе, минеральная вода, фруктовые соки без сахара, безалкогольное пиво.	Сладкие напитки, нежирные напитки из какао, алкогольные напитки.	Крепкий кофе, шоколадные напитки.
Сладости	Фруктовое мороженое, желе, сладости без сахара.	Мармелад, мед, сиропы, пастила, сахар, сорбитол, глюкоза, фруктоза, арахисовое масло.	Масляные кремы, шоколад, ириски, помадки
Приправы	Травы, специи, горчица, перец, уксус, нежирные приправы.	Низкокалорийный майонез, соевый соус.	Обычный майонез или другие жирные приправы.

Рекомендуемые продукты – продукты, которые обычно содержат мало жиров и/или много клетчатки, должны использоваться регулярно в качестве основы рациона. Исключение составляют растительные масла, которые рекомендуются в связи с наличием

ем в них полезных жирных кислот. Тем не менее, их все же надо ограничивать из-за высокой калорийности.

Ограниченный прием – продукты, содержащие ненасыщенные жиры (или небольшое количество насыщенных жиров), должны употребляться в небольших количествах.

Нерекомендуемые продукты – продукты, содержащие большое количество насыщенных жиров и/или сахара. Их необходимо избегать.

Практические советы по приготовлению пищи:

- Перед приготовлением срезать жир с мяса, а с птицы снимать кожу.
- Охлаждать мясной бульон и снимать с него верхний слой жира.
- Мясо запекать на решетке, чтобы жир стекал вниз, подавать к мясу овощи.
- Избегать жареной пищи, есть пищу вареную, приготовленную на пару или в микроволновой печи.
- При выпечке заменять целое яйцо яичным белком и двумя чайными ложками растительного масла.
- Вместо майонеза заправлять овощные салаты лимонным соком и специями.

Клиническая фармакология противоаритмических средств (ПАС)

Антиаритмические лекарственные средства – это ЛС для лечения нарушений сердечного ритма. Аритмия – это любой сердечный ритм, отличающийся от нормального по частоте, регулярности, источнику, связи или последовательности возбуждения предсердий и желудочков.

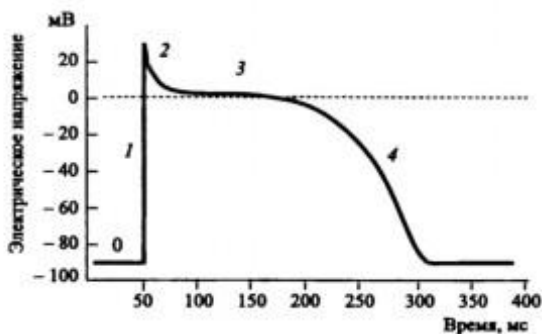
Миокард способен самостоятельно и генерировать, и проводить электрические импульсы. Рождается импульс в синоатриальном узле (синусовый узел), расположенном в стенке правого предсердия. По миокарду предсердий импульс проводится в атриовентрикулярное соединение (атриовентрикулярный узел) в котором в норме возникает атриовентрикулярная задержка проведения импульса. Это позволяет предсердиям сократиться раньше желудочков. Из атриовентрикулярного соединения импульс проходит в ствол пучка Гиса, расположенный в межжелудочковой перегородке и распространяется по правой и левой ножкам пучка Гиса. Ножки пучка Гиса разветвляются на сеть волокон Пуркинье. К каждому кардиомиоциту желудочков, импульс приходит по волокну Пуркинье. В результате чего происходит возбуждение кардиомиоцита с его последующим сокращением.

Потенциал действия (электрический разряд) – быстрое кратковременное изменение потенциала на небольшом участке мембраны возбужденного кардиомиоцита в результате которого наружная поверхность этого участка становится отрицательно заряженной по отношению к соседним участкам мембраны, а его внутренняя поверхность становится положительно заряженной по отношению к соседним участкам мембраны. Потенциал действия (ПД) распространяется на мембране кардиоцита в результате её возбуждения импульсом. Выделяют несколько фаз потенциалов действия в кардиомиоцитах: 1) фаза деполяризации; 2) фаза быстрой реполяризации; 3) фаза медленной реполяризации (плато); 4) фаза гиперполяризации.

Фаза деполяризации. Развитие ПД возможно только при воздействии раздражителей, которые вызывают деполяризацию клеточной мембраны кардиомиоцита. При деполяризации клеточной мембраны до критического уровня происходит лавинообразное открытие потенциал чувствительных Na^{+} -каналов. Положительно заряженные ионы Na^{+} входят в клетку по градиенту концентрации (натриевый ток), в результате чего мембранный потенциал очень быстро уменьшается до 0, а затем приобретает положительное значение. **Выделяют фазы быстрой и медленной реполяризации.** В результате деполяризации мембраны кардиомиоцита происходит открытие потенциалчувствительных K^{+} -каналов. Положительно заряженные ионы K^{+} выходят из кардиомиоцита

по градиенту концентрации (калиевый ток), что приводит к восстановлению потенциала мембраны. В начале фазы реполяризации интенсивность K^+ тока высока и реполяризация происходит быстро (быстрая реполяризация), к концу фазы интенсивность калиевого тока снижается и реполяризация замедляется. Усиливает реполяризацию поступление в клетку Ca^{2+} (медленная реполяризация - плато).

4.3. Потенциал действия типичного кардиомиоцита



Потенциал действия типичного кардиомиоцита:
0 — фаза покоя; 1 — фаза деполяризации; 2 — фаза начальной быстрой реполяризации;
3 — фаза медленной реполяризации (плато); 4 — фаза конечной быстрой реполяризации

Фаза гиперполяризации развивается за счет остаточного калиевого тока и за счет прямого электрогенного эффекта активировавшейся Na^+/K^+ помпы. Поступление в клетку ионов Cl^- дополнительно гиперполяризует мембрану кардиомиоцита. Изменение величины мембранного потенциала во время развития потенциала действия связано в первую очередь с изменением проницаемости мембраны для ионов натрия и калия.

Потенциал действия синоатриального и атриовентрикулярного узлов значительно отличается от потенциала действия других областей сердца. В нем практически отсутствуют фаза 1 и фаза 2. Потенциал действия рабочего миокарда желудочков очень похож на потенциал действия конечного волокна Пуркинье. Основное отличие — фаза 4. У волокон Пуркинье это медленная диастолическая деполяризация, а у рабочего кардиомиоцита — потенциал покоя.

По применению в клинической практике антиаритмические лекарственные средства делят на две группы; 1) средства для лечения тахикардий и 2) средства для лечения брадикардий и блокад.

1) Средства для лечения тахикардий.

Наиболее часто используется классификация Вогана Уильямса в модификации Харрисона (E.M. Vaughan Williams - B. Singh - F. Marcus - D.C. Harrison, 1979 г.).

ЛС I класса — блокаторы быстрых натриевых каналов мембраны (мембраностабилизаторы). В зависимости от влияния на эффективный рефрактерный период (на ЭКГ — интервал Q-T) выделяют 3 подгруппы антиаритмических средств I класса:

ЛС IA группы (хинидин, прокаинамид) — удлиняют эффективный рефрактерный период; происходит замедление фазы 0 деполяризации мембраны кардиомиоцита, задержка проведения импульса и удлинение фазы реполяризации.

ЛС IB группы (лидокаин, дифенин) — укорачивают эффективный рефрактерный период; оказывают минимальный эффект на фазу 0 в нормальных кардиомиоцитах, подавляют фазу 0 в очаге патологического возбуждения и укорачивают фазу реполяризации.

ЛС IC группы (этимозин, этагизин, пропафенон, флекаинид) — мало влияют на эффективный рефрактерный период. Оказывают выраженное угнетение фазы 0, выраженное замедление проведения и слабое воздействие на фазу реполяризации.

ЛС II класса (β -адреноблокаторы: пропранолол, метопролол, атенолол и др.) — ограничивают симпатическое воздействие на сердце, замедляют проведение импульсов в атриовентрикулярном узле и угнетают синусовый автоматизм.

ЛС III класса - средства, увеличивающие продолжительность потенциала действия - блокаторы калиевых каналов (амиодарон, соталол); *равномерно удлиняют фазы реполяризации и потенциал действия.*

ЛС IV класса - блокаторы кальциевых каналов (антагонисты ионов кальция) (верапамил) - *замедляют медленный кальциевый ток, т. е. тормозят деполяризацию клеток с медленным электрическим ответом, удлиняя время проведения и рефрактерность в атриовентрикулярном узле и замедляя автоматизм синусового узла.*

ЛС V класса - прочие средства (ЛС калия, сердечные гликозиды, аденозин, сульфат магния)

2) Средства для лечения брадиаритмий и блокад

Для лечения брадиаритмий и блокад применяют:

М-холиноблокаторы (атропин)

β -адреномиметики (изадрин, орципреналин)

Медикаментозную антиаритмическую терапию (ААТ) тахиаритмий проводят при хорошей переносимости ЛС и отсутствии признаков острой сердечной недостаточности и других осложнений. При выборе ЛС учитывается форма аритмии, причина возникновения аритмии, характер основного заболевания и условия, способствующие возникновению и сохранению аритмии, спектр действия лекарства, продолжительность предполагаемого лечения и его возможные осложнения.

ЛС I класса - блокаторы быстрых натриевых каналов мембраны (мембраностабилизаторы).

Группа Ia. Блокаторы натриевых каналов

Влияние ЛС группы Ia на потенциал действия волокна Пуркинье показана на Рисунке 35.

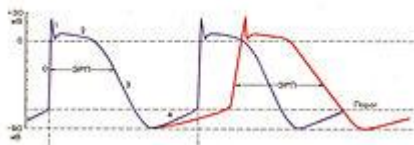


Рисунок 35 - Влияние ЛС группы Ia на потенциал действия волокна Пуркинье

Прокаинамид (торг. новокаинамид) - подавляет автоматизм синусового узла и эктопических водителей ритма (патологические очаги возбуждения, расположенные вне проводящей системы сердца), угнетает проведение импульсов по предсердиям, атриовентрикулярному узлу и желудочкам. Прокаинамид оказывает местноанестезирующее действие, обладает слабым инотропным эффектом (увеличивает силу сердечных сокращений), имеет ваголитическое и вазодилатирующее действие, что обуславливает тахикардию и снижение артериального давления, которые являются нежелательными (побочными) реакциями ЛС. Прокаинамид используется для купирования и профилактики и наджелудочковых, и желудочковых тахиаритмий, включая аритмии при проведении любых хирургических операций. ЛС применяется внутривенно (после предварительного разведения в 0,9% растворе NaCl или 5% растворе глюкозы) с немедленным достижением максимального эффекта. Прокаинамид биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита - N-ацетилпрокаинамида. $T_{1/2}$ составляет 2,5-4,5 часа. Экскретируется почками (50-60% в неизмененном виде). Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Максимальные дозы для взрослых: разовая - 1 г (10 мл 10% раствора), суточная - 3 г (30 мл 10% раствора). **Противопоказания** - индивидуальная непереносимость, АВ блокада II-III ст., трепетание или мерцание желудочков, аритмии на фоне интоксикации сердечными гликозидами, сердечная недостаточность, лейкопения, печеночная и/или почечная недостаточность, системная красная волчанка (в т.ч. в анамнезе), период лактации, детский возраст (для внутривенного введения). Беременность - по рекомендации FDA относится к категории C. **Нежелательные (побоч-**

ные) реакции прокаинамида - гипотензия, брадикардия, диспепсия, возбуждение, бессонница, галлюцинации. **Лекарственные взаимодействия** – прокаинамид усиливает эффект антиаритмических, холинолитических и цитостатических средств, миорелаксантов. Снижает активность антимиастенических средств. Антихолинергические, антигистаминные ЛС, прокинетики на фоне прокаинамида вызывают потенцирование холиноблокирующих эффектов. Офлоксацин, лево-, и ципрофлоксацин повышают плазменную концентрацию прокаинамида, ингибируя его секрецию почками. Ранитидин снижает почечный клиренс прокаинамида и удлиняет период полувыведения. Спар- и моксифлоксацин – удлиняют интервал QT и способствуют возникновению новых тахиаритмий (проаритмогенное действие). **Форма выпуска прокаинамида** - 10% раствор для инъекций в амп. по 5мл. ЛС отпускается по рецепту.

Группа Ib. Блокаторы натриевых каналов

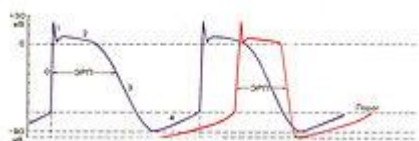


Рисунок 36 - Влияние ЛС группы Ib на потенциал действия волокна Пуркинье

ЛС Ib группы оказывают очень слабые инотропные (сократимость), хронотропные (автоматизм) и дромотропные (проводимость) действия, вследствие чего, они обладают значительно меньшей проаритмогенностью по сравнению с ЛС Ia группы. ЛС Ib группы в РБ представлены лидокаином и фенитоином.

Лидокаина гидрохлорид (лидокаин, ксилокаин, ксикаин) является короткодействующим местным анестетиком амидного типа. ЛС также обладает антиаритмическим эффектом в отношении желудочковых тахиаритмий. В основе его механизма действия лежит уменьшение проницаемости мембраны нейрона или кардиомиоцита для ионов натрия, что приводит к снижению скорости деполяризации и повышению порога возбуждения клетки. В средних терапевтических дозах лидокаин практически не изменяет сократимость миокарда и не замедляет атриовентрикулярную проводимость. В качестве антиаритмического средства при внутривенном введении начинает действовать через 45-90 сек.; длительность действия ЛС составляет 10-20 мин. Лидокаин проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. ЛС метаболизируется в печени. 90% введенной дозы лидокаина подвергается N-деалкилированию с образованием моноэтилглицилксилидида (MEGX) и глицилксилидида (GX). Фармакологические и токсические эффекты MEGX и GX сопоставимы с таковыми лидокаина, но выражены слабее. GX обладает более длительным, чем лидокаин, $T_{1/2}$ (около 10 ч) и может кумулировать при многократном введении. Метаболиты, образующиеся в результате последующего метаболизма, выводятся с мочой. Вследствие быстрого метаболизма на фармакокинетику лидокаина могут оказывать влияние состояния, нарушающие функцию печени. У пациентов со снижением функции печени $T_{1/2}$ лидокаина может повышаться в 2 и более раз. Снижение функции почек не влияет на фармакокинетику лидокаина, но может привести к кумуляции его метаболитов. В связи с потенциально высокой концентрацией свободной фракции применение лидокаина у новорожденных не рекомендуется. Максимальные дозы лидокаина: взрослым при внутривенном введении нагрузочная доза составляет 100 мг, при последующей капельной инфузии - 2 мг/мин. **Противопоказания** - тяжелые кровотечения, артериальная гипотензия, инфицирование места предполагаемой инъекции, выраженная брадикардия, кардиогенный шок, тяжелые формы ХСН, СССУ у пациентов пожилого возраста, АВ-блокады II и III степени, тяжелые нарушения функции печени, аллергия. **Нежелательные (побочные) реакции**: нейротоксичность (двигательное беспокойство, нистагм, сонливость, зрительные и слуховые нарушения, тремор, судороги (риск повышается на фоне гиперкапнии и ацидоза), паралич ног, парестезии. Ранний

признак лидокаиновой интоксикации - нистагм. Возможно повышение или снижение АД, тахикардия, диспепсия, аллергия. Лидокаин разрешается применять при беременности и в период грудного вскармливания по жизненным показаниям. При осложнениях или кровотечении в анамнезе проведение эпидуральной анестезии лидокаином в акушерстве противопоказано. **Лекарственные взаимодействия** - при применении с фенобарбиталом возможно повышение метаболизма лидокаина в печени и уменьшение его эффективности. Применение с БАБ усиливает действие лидокаина. Применение с ингибиторами МАО усиливает местноанестезирующее действие лидокаина. При применении лидокаина с ЛС, вызывающими блокаду нервно-мышечной передачи, возможно усиление их действия. Лидокаин в сочетании со снотворными и седативными ЛС приводит к усилению угнетающего действия на ЦНС; с амиодароном - развитие судорог и СССУ. При применении лидокаина с гексеналом, тиопенталом натрия возможно угнетение дыхания; при применении с мидазоламом, фенитоином и рифампицином - уменьшается действие лидокаина; с морфином - наблюдается усиление анальгезирующего эффекта морфина. Возможно появление возбуждения и галлюцинаций при применении лидокаина с прокаинамидом. **Форма выпуска лидокаина** – 1% и 2% по 5 мл; 2% и 10% раствор в ампулах по 2 мл; аэрозоль дозированный (4,6 мг в 1 дозе) во флаконах по 50 мл (650 доз) для местной анестезии. В кардиологии применяется 2% раствор в ампулах по 2 мл. ЛС отпускается без рецепта.

Фенитоин (дифенин) - противоэпилептическое, противосудорожное, антиаритмическое, миорелаксирующее лекарственное средство. Противоаритмическое действие обусловлено снижением центральных адренергических влияний на сердце, стабилизацией мембран кардиомиоцитов при увеличении их проницаемости для ионов калия. ЛС уменьшает скорость диастолической деполяризации волокон Пуркинье, подавляя их автоматизм, не влияет на синусовый узел и проводимость, сокращает интервал QT. Дифенин укорачивает ПД в большей степени, чем ЭРП. ЛС не влияет на сократительную способность миокарда и АД. **В аритмологии применяется для лечения аритмий, вызванных интоксикацией сердечными гликозидами**, после операций на сердце, т.е. когда нарушена функция центральных структур, регулирующих активность симпатической нервной системы. Дифенин хорошо всасывается. C_{max} составляет 3-15 час. Дифенин на 70–90% связывается с белками плазмы. ЛС свободно проходит гистогематические барьеры и быстро распределяется по организму. Менее 5% выделяется с мочой в неизмененном виде, остальное количество трансформируется ферментами печени до неактивных метаболитов - глюкуронидов (экскретируются почками) и параоксифенильных производных; которые частично выделяются с желчью. $T_{1/2}$ после перорального приема – 22-28 час. **Противопоказания** - гиперчувствительность, нарушение функции печени и почек, сердечная недостаточность, порфирия, синдром Морганьи-Адамса-Стокса, СА и АВ блокады II-III степени, брадикардия, беременность и период лактации. **Нежелательные (побочные) реакции** – гиперчувствительность, диспепсия, поражение соединительной ткани (огрубение черт лица, контрактуры Дюпюитрена); при длительном применении (особенно у детей) - гиперплазия десен, остеопатия, гипокальциемия, мегалобластная анемия. **Лекарственные взаимодействия** фенитоина - ускоряют биотрансформацию фенитоина фенобарбитал, карбамазепин, сульфат, антациды, могут усиливать побочные эффекты фенитоина - изониазид и его производные, хлорамфеникол, кумарины, ацетилсалициловая кислота, дисульфирам. Эффект фенитоина на фоне приема вальпроевой кислоты непредсказуем. В РБ зарегистрирована **твердая ЛФ выпуска** фенитоина - таблетки 0,117 № 60. ЛС отпускается по рецепту.

Группа Ic. Блокаторы натриевых каналов

ЛС Ic группы блокируют потенциалзависимые натриевые каналы значительно сильнее, чем представители группы Ia, что приводит к большему замедлению фазы 0 потенциала действия. Но, в отличие от ЛС Ia группы практически не влияют на ка-

лиевые каналы и длительность потенциала действия (Рисунок 37). Блокаторы натриевых каналов Ic группы замедляют фазу 4 и угнетают эктопический (расположен вне проводящей системы миокарда) автоматизм миокарда, пучка Гиса и проводящих волокон Пуркинью. Применяются ЛС группы Ic в основном при желудочковых аритмиях, но могут применяться и при наджелудочковых локализациях.

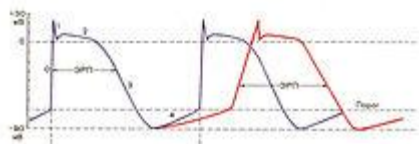


Рисунок 37 - Влияние ЛС группы Ic на потенциал действия волокна Пуркинью

!!! Среди мембраностабилизирующих ЛС группа Ic обладает наибольшей аритмогенностью.

Пропафенона гидрохлорид (пропафенон, пропанорм) – антиаритмическое ЛС IC класса. Его эффект основывается на местноанестезирующем и прямом мембраностабилизирующем действии на миокардиоциты. ЛС обладает м-холиноблокирующим и β -адреноблокирующим (слабым) эффектами. Пропафенона гидрохлорид блокирует быстрые натриевые каналы, вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации, угнетает фазу 0 потенциала действия, его амплитуду в волокнах Пуркинью и кардиомиоцитах желудочков, угнетает автоматизм. Удлиняет время проведения импульса по СА узлу, предсердиям и по волокнам Пуркинью. Местноанестезирующее действие приблизительно соответствует активности прокаина (торг. новокаин). ЛС оказывает отрицательное инотропное действие. После приема пропафенона внутрь всасывание составляет более 95%. Действие начинается через 30 мин после приема внутрь, достигает максимума через 2-3 часа и длится 8-12 час. Таблетки по 150 мг следует проглатывать целиком после еды 3 раза/сутки. Увеличение дозы производится постепенно, каждые 3-4 дня, до 600 мг/сут в 2 приема или до 900 мг/сут в 3 приема. Лечение проводится под контролем ЭКГ для своевременного выявления проаритмогенного эффекта ЛС. Прохождение пропафенона через ГЭБ и плацентарный барьер незначительно. Метаболизируется ЛС в печени почти полностью и выводится из организма через почки. Пропафенон применяется для лечения и суправентрикулярной, и желудочковой тахикардии (более эффективен, чем средства IA и IB классов, для лечения желудочковых аритмий). **Противопоказания** - гиперчувствительность к компонентам ЛС, интоксикация дигоксинном; ХСН в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, выраженная брадикардия и артериальная гипотензия, СА и АВ-блокада II–III степени (без ЭКС); блокады ножек пучка Гиса, СССУ, ИМ, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет, наличие ЭКС, печеночный холестаз, печеночная и/или почечная недостаточность, комбинация с другими антиаритмическими ЛС, электролитные нарушения (обязательна коррекция до назначения пропафенона), возраст >70 лет. Применение при беременности, возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Нежелательные (побочные) реакции** - брадикардия, СА и АВ блокады, проаритмии, стенокардия, ухудшение течения СН у лиц со сниженной ФВ ЛЖ, при приеме в высоких дозах - ортостатическая гипотензия, диспепсия. **Лекарственные взаимодействия** - сочетание пропафенона с лидокаином противопоказано. Пропафенон повышает плазменную концентрацию пропранолола, антикоагулянтов непрямого действия, циклоспорина. При одновременном применении пропафенона с БАБ, трициклическими антидепрессантами возможно усиление антиаритмического действия, с местными анестетиками - увеличение риска поражения ЦНС. ЛС, угнетающие СА и АВ узлы и обладающие отрицательным инотропным действием, повышают риск развития побочных эффектов пропафенона. **Форма выпуска пропафенона** - таблетки по 0,15. Отпускается без рецепта.

Этализин - антиаритмическое средство IC класса. Обладает длительным антиаритмическим действием. Угнетает скорость нарастания фронта потенциала действия (V_{\max}), не изменяя потенциал покоя. В зависимости от дозы может уменьшать длительность потенциала действия. Существенно не влияет на эффективные рефрактерные периоды желудочков и предсердий. Угнетает быстрый входящий натриевый ток и, в меньшей степени, медленный входящий кальциевый ток. Этализин замедляет проведение возбуждения по проводящей системе миокарда. При приеме внутрь ЛС быстро всасывается из ЖКТ. C_{\max} в плазме крови достигается через 2.5-3 часа. Биодоступность - 40%. Этализин проникает через плацентарный барьер. Выделяется с грудным молоком. ЛС интенсивно метаболизируется при "первом прохождении" через печень. Некоторые из образующихся метаболитов обладают антиаритмической активностью. Из организма активное вещество выводится с мочой в виде метаболитов.

Этализин применяется для лечения и наджелудочковых, и желудочковых тахикардий, но только при отсутствии тяжелого органического поражения сердца. ЛС следует принимать внутрь независимо от приема пищи по 50 мг 2-3 раза/сут. $T_{1/2}$ составляет 2.5 часа. При недостаточном клиническом эффекте дозу увеличивают (!!! под контролем ЭКГ) до 50 мг 4 раза/сут (200 мг) или 100 мг 3 раза/сут (300 мг). Антиаритмический эффект при приеме внутрь развивается обычно на 1-2 день. По достижении стойкого противоаритмического эффекта проводят поддерживающую терапию в индивидуально подобранных минимально эффективных дозах. В отличие от многих антиаритмических препаратов этализин не вызывает достоверного снижения ЧСС или удлинения продолжительности интервала QT на ЭКГ. **Противопоказания** – СА и АВ блокада II и III степени (при отсутствии ЭКС), выраженная ГЛЖ; кардиогенный шок; выраженная артериальная гипотензия; выраженная ХСН; выраженные нарушения функций печени и/или почек; гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомagneмизм; одновременный прием ингибиторов МАО; одновременный прием с ЛС класса IC и класса IA. Этализин имеет малую терапевтическую широту дозы, поэтому легко может возникнуть тяжелая интоксикация. Противопоказано применение этализина при беременности и в период лактации и в возрасте до 18 лет. При лечении этализином нельзя употреблять алкоголь. Во время терапии необходимо контролировать АД, ЧСС, ЭКГ, Эхо-КГ. **Нежелательные (побочные) реакции** - остановка СУ, АВ блокада, уменьшение сократимости миокарда, проаритмогенное действие, головокружение, головная боль, сонливость; диспепсия. Уменьшение побочных эффектов наблюдается после отмены ЛС в течение 3-4 дней. При длительном лечении этализином эти побочные эффекты не усиливаются. **Лекарственные взаимодействия** - противопоказано применение этализина с ингибиторами МАО и с другими антиаритмическими лекарствами класса IC, IA и с БАБ. **Форма выпуска** - таблетки по 0,05 г, покрытые оболочкой. Отпускается по рецепту врача.

Сравнительные характеристики ЛС группы I представлены в Таблице 82.

Таблица 82 - Сравнительные характеристики лекарственных средств I группы по влиянию на компоненты потенциала действия кардиомиоцитов

Под-группа	Скорость фазы 0	ЭРП	Автоматизм	Соотношение ЭРП/Длительность ПД	Аритмогенность
Ia	умеренно замедляется	незначительно удлиняется	умеренно снижается	повышается	умеренная
Ib	незначительно замедляется	незначительно сокращается	умеренно снижается	повышается	низкая
Ic	значительно замедляется	не изменяется	умеренно снижается	повышается	высокая

Группа II. β -адреноблокаторы

Селективные β_1 -АБ блокируют β_1 -адренорецепторы, которые имеются во всех отделах сердца. Блокада β_1 -адренорецепторов снижает активность ГТФ-связывающего Gs-белка, замедляя распад Gs-белка на субъединицы. Недостаток α -субъединицы приводит к снижению активности аденилатциклазы (фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ). цАМФ активирует цАМФ-зависимую А-киназу. Активация этого фермента возможна двумя молекулами цАМФ, которые связываются с каждой из двух регуляторных единиц этого белка. Регуляторные субъединицы отсоединяются от каталитических субъединиц, которые также отсоединяются друг от друга. Активированные каталитические субъединицы цАМФ-зависимой А-киназы фосфорилируют различные белки. Происходит перенос фосфатной группы от АТФ на специфический аминокислотный остаток (серин или треонин). Блокада β_1 -адренорецепторов понижает активность натриевых и кальциевых каналов, что приводит к отрицательному батмотропному эффекту (снижается автоматизм, замедляя медленную диастолическую деполяризацию); отрицательному дромотропному эффекту (замедляется АВ проводимость). β -адреноблокаторы не обладают проаритмогенным эффектом. Для купирования наджелудочковых тахикардий применяется неселективный $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор пропранолол. ЛС не применяется для устранения желудочковых тахикардий.

Пропранолол (анаприлин) оказывает антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое действие. Блокируя $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы, оказывает мембраностабилизирующее действие. Угнетает автоматизм СА узла, подавляет возникновение эктопических очагов в предсердиях, АВ соединении, желудочках (меньше, чем в предсердиях). Урежает ЧСС, уменьшает силу сердечных сокращений и потребность миокарда в кислороде. При приеме внутрь на 90% всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 30–40%, зависит от характера пищи и увеличивается при длительном приеме. C_{max} в плазме отмечается через 1–1,5 часа при приеме внутрь. Накапливается в легочной ткани, головном мозге, почках, сердце, проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Выводится с желчью в кишечник и почками. Пропранолол применяется для купирования синусовой тахикардии (в т.ч. при гипертиреозе), тахисистолической форме ФП, наджелудочковой экстрасистолии.

Противопоказания к назначению пропранолола - гиперчувствительность, СА и АВ блокада II–III степени, ЧСС < 55 уд/мин, СССУ, артериальная гипотензия, ХСН, стенокардия Принцметала, облитерирующие заболевания сосудов, БА. Применение при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. **Нежелательные (побочные) реакции пропранолола** - брадикардия, АВ блокада, нарушение периферического кровообращения, депрессия, бронхоспазм, гипогликемия, увеличение ТГ и ЛПНП, сексуальные дисфункции, синдром отмены, аллергические реакции. **Лекарственные взаимодействия** – пропранолол усиливает отрицательное влияние верапамила и дилтиазема на миокард, удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов, тормозит выведение лидокаина. Ослабляют гипотензивный эффект пропранолола НПВС, глюкокортикоиды, эстрогены; усиливают - нитраты и др. гипотензивные средства. Гепарин, антациды понижают уровень пропранолола в плазме; циметидин и фенотиазины его повышают. Одновременный прием с ингибиторами МАО. Пропранолол замедляет метаболизм теофиллина и увеличивает его концентрацию в плазме крови. **Форма выпуска** пропранолола - таблетки по 0,01 г и 0,04 г. Отпускается без рецепта врача.

Группа III. Средства, увеличивающие продолжительность потенциала действия

Все ЛС III группы блокируют калиевые каналы, вследствие чего увеличивается процесс реполяризации (фаза 3) и ЭРП. В РБ зарегистрированы амиодарон и соталол.

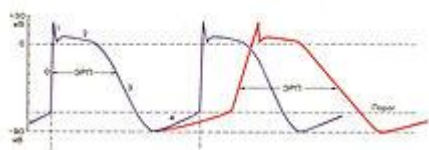


Рисунок 38. Влияние ЛС группы III на потенциал действия волокна Пуркинье

Благодаря блокаде и калиевых, и натриевых каналов, ЛС не только переводит однонаправленный блок в двунаправленный, но и зону замедленного проведения сразу в полный двунаправленный блок (Рисунок 39).

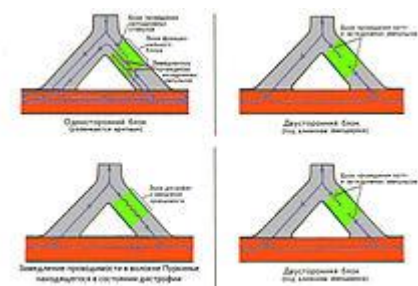


Рисунок 39 - Механизм действия амиодарона.

Амиодарон (кордарон) – сочетает в себе свойства I, II, III и IV групп антиаритмических ЛС; обладает антиаритмическим, коронародилатирующим, α - и β -адреноблолирующим и антигипертензивным действием. Основное антиаритмическое действие обусловлено удлинением потенциала действия кардиомиоцитов за счет блокады калиевых каналов; амиодарон увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий, желудочков, АВ узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье. Блокируя «быстрые» натриевые каналы, оказывает эффекты, характерные для антиаритмических ЛС I класса. Тормозит медленную (диастолическую) деполяризацию мембраны клеток СА узла, вызывая брадикардию и снижение АВ проводимости подобно БАБ. Ангиангинальный эффект амиодарона обусловлен блокадой кальциевых каналов.

В аритмологии амиодарон применяется для купирования желудочковых и суправентрикулярных тахикардий, ФП и трепетания предсердий. Противоаритмическое действие амиодарона развивается медленно.

Биодоступность амиодарона из ЖКТ составляет 30-50 %. C_{max} в плазме крови отмечается через 4-7 часов. Нагрузочная («насыщающая») доза составляет 600-800 мг/сут, максимальная – 1200 мг/сут до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 5-8 дней). При поддерживающем лечении применяется минимальная эффективная доза в зависимости от индивидуальной реакции пациента (обычно 100-400 мг/сут). Начало действия от 2-3 дней до 2-3 месяцев, длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев. Амиодарон обладает высокой липофильностью и хорошо кумулирует. ЛС метаболизируется в печени, является ингибитором изоферментов CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 в печени. По структуре амиодарон подобен тиреоидным гормонам. Содержание йода составляет около 37 % его молекулярного веса. При продолжительном лечении концентрации йода могут достигать 60-80 % концентраций амиодарона. Выведение амиодарона после приема внутрь осуществляется в 2 фазы: начальный период - 4-21 час, во второй фазе $T_{1/2}$ - 25-110 дней. После продолжительного перорального приема средний $T_{1/2}$ - 40 дней (это имеет важное значение при выборе дозы, т. к., необходимо не менее 1 месяца для стабилизации новой плазменной концентрации, а полное выведение амиодарона из организма может продлиться

более 4 месяцев). Выводится амиодарон с желчью (85-95 %) и почками (<1 %). **Противопоказания** - гиперчувствительность к компонентам ЛС и йоду, СССУ, АВ II-III степени и двух- и трехпучковые блокады (без ЭКС), артериальная гипотензия, возраст до 18 лет, рефрактерная гипоК⁺- и гипомагниемия, гипотиреоз, гипертиреоз, интерстициальные болезни легких, удлинение интервала QT. **Нежелательные (побочные) реакции амиодарона:** очень часто - диспепсия, микроотложения в эпителии роговицы, фотосенсибилизация; часто - умеренная брадикардия, повышение активности печеночных трансаминаз, пневмонит, бронхиолит с пневмонией (вплоть до летального исхода), плеврит, легочный фиброз, нарушения функции щитовидной железы, пигментация кожи при длительном применении, экстрапирамидные симптомы, нарушения сна. **Лекарственные взаимодействия** амиодарона многочисленны. Противопоказано применение с антиаритмическими ЛС IA, III класса, хлорпромазином, сульпиридом, дропериолом, трициклическими антидепрессантами, макролидами, азолами, противомаларийными ЛС, астемизолом, фторхинолонами. Не рекомендуется совместное применение с: БАБ, верапамилом, дилтиаземом; со слабительными ЛС и диуретиками, вызывающими гипокалиемию. Осторожно назначают амфотерицином В, сГКС (риск развития желудочковых аритмий). Амиодарон повышает концентрацию варфарина, циклоспорина, фентанила, лидокаина, такролимуса, силденафила, мидазолама, триазолама, дигидроэрготамина, эрготамина, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, декстрометорфана). Снижают концентрацию амиодарона в плазме крови рифампицин и препараты Зверобоя продырявленного. Ингибиторы ВИЧ протеазы могут повышать концентрации амиодарона в плазме крови. **Форма выпуска** - таблетки по 0, 2 и 5% раствор в ампулах по 3 мл. Отпускается по рецепту врача.

Соталол гидрохлорид (биосотал, соритмик) - D,L-соталол является неселективным $\beta_{1,2}$ -АБ и оказывает действие, характерное, как для БАБ, так и удлиняет 3-ю фазу ПД кардиомиоцитов (III класс ААЛС). Соталол увеличивает продолжительность ПД в сердечной мышце путем задержки фазы реполяризации (фаза 0). Главное действие соталола заключается в увеличении периода рефрактерности в предсердиях, желудочках и дополнительных проводящих путях. Оба изомера соталола D-соталол и L-соталол обладают схожими свойствами противоаритмического ЛС класса III; L-изомер соталола отвечает за β -адреноблокирующие свойства. β -адреноблокирующее действие соталола возникает при применении малых доз (25 мг). Действие, характерное для класса III противоаритмических ЛС, возникает при применении больших доз (свыше 160 мг). Как β -адреноблокатор, соталол снижает ЧСС (отрицательное хронотропное действие) и уменьшает силу сокращений сердечной мышцы (отрицательное инотропное действие). Это уменьшает потребность сердечной мышцы в кислороде. У лиц с АГ соталол вызывает постепенное, но значительное снижение и сист., и диаст. АД. **Соталол эффективен для профилактики многих форм наджелудочковых и желудочковых тахикарий.**

Биодоступность ЛС при пероральном приеме составляет более 90 %. C_{max} в крови достигается через 2,5-4 часа. Постоянная концентрация соталола в крови достигается через 2-3 дня. Всасывание ЛС во время приема с пищей уменьшается примерно на 20 % по сравнению с приемом натощак. Лечение начинают с дозы 0,04-0,08 г 2-3 раза/сутки внутрь до еды, не разжевывая. При необходимости дозу ЛС можно увеличить до 0,16 г 2-3 раза/сутки. **Противопоказания** - тяжелая ХСН; АВ блокада; артериальная гипотензия; брадикардия; наличие удлиненного интервала QT на ЭКГ; гипокалиемия; облитерирующие заболевания периферических артерий; БА и ХОБЛ. Соталол может оказывать отрицательное влияние на плод. Применение соталола в период лактации противопоказано. **Нежелательные (побочные) реакции:** см. пропранолол. **Лекарственные взаимодействия** - при применении соталола с антиаритмическими ЛС I класса и ЛС III класса возможно выраженное расширение комплекса QRS (повышается риск развития желудочковой аритмии); при применении с антагонистами кальция и гипотензивными

ЛС, транквилизаторами, снотворными, трициклическими антидепрессантами, фенотиазинами, опиоидными анальгетиками, диуретиками, вазодилататорами возможно значительное снижение АД; при применении с инсулинами, пероральными гипогликемическими ЛС, возможно снижение уровня глюкозы в крови или усиление симптомов гипогликемии; при применении с эритромицином повышается риск развития желудочковой аритмии. **Форма выпуска** соталола - таблетки по 0,08 и 0,16. Отпускается по рецепту врача.

Группа IV. Блокаторы кальциевых каналов

В проводящей системе сердца кальций принимает участие в генерации потенциала действия СА и АВ узлов, обеспечивает медленную диастолическую деполяризацию и фазу быстрой деполяризации. ЧСС и скорость АВ проводимости зависят от степени активности кальциевых каналов в узлах. В клетке кальций депонируется в саркоплазматическом ретикулуме (СПР). Вход ионов Ca^{2+} в клетку вызывает деполяризацию цитоплазматической мембраны (ЦПМ) кардиомиоцитов. Инвагинации ЦПМ контактируют с мембраной СПР, вызывая её деполяризацию и выход ионов Ca^{2+} в цитозоль. Кальций активирует актин-миозиновый комплекс, вызывая сокращение кардиомиоцитов. При ишемии миокарда и падении мембранного потенциала в кардиомиоцитах желудочков и волокнах Пуркинье менее 60 мВ, начинает генерироваться медленный патологический кальциевый потенциал, сопровождающийся кальций-зависимыми желудочковыми аритмиями (Рисунок 40).

Кальциевые каналы делятся на 2 типа: 1) рецепторзависимые (например, α_1 -адренорецепторы) и 2) потенциалзависимые (P, N, T и L-типы). Блокаторы кальциевых каналов (АК) для лечения тахиаритмий влияют на L-тип каналов (находятся в клетках сердца и гладкомышечных клетках сосудов). Практически все АК снижают АД.

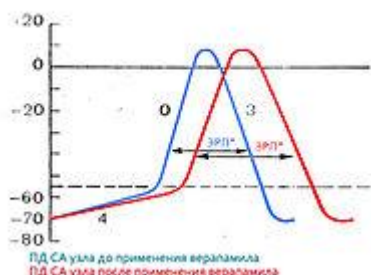


Рисунок 40 - Влияние ЛС IV группы на потенциал действия СА и АВ узлов

При лечении тахиаритмий используются только ЛС фенилалкиламины (верапамил). БКК используется для купирования исключительно наджелудочковых аритмий (отрицательное хронотропное действие). Эти ЛС снижают возбудимость узлов и межпредсердных путей быстрого проведения, тормозя фазу 0 и фазу 3 (рис. 6). На АВ узел АК оказывают отрицательное дромотропное и батмотропное действие. Увеличивая ЭРП узла, они частично блокируют проведение импульсов из предсердий в желудочки и переводят тахисистолию в нормальную ЧСС. **Антагонисты кальция противопоказаны при синдромах Вольфа-Паркинсона-Уайта (замедляя узловую проводимость, они могут провоцировать развитие реципроктной пароксизмальной тахикардии: импульс быстрее достигает АВ узла антидромно).** На рабочий миокард АК оказывают отрицательное инотропное действие. АК обладают низкой проаритмогенностью.

Верапамил гидрохлорид (верапамил, верапамил-белмед, верапамил-МИК, финоптин, изоптин и др.) обладает антиаритмической (только при **наджелудочковых !!!** тахиаритмиях для купирования и профилактирования), антиангинальной (при вазоспастической форме стенокардии) и гипотензивной активностью. Верапамил также оказывает небольшое натрийуретическое и диуретическое действие за счет снижения каналъ-

цевой реабсорбции в почках. При приеме верапамила внутрь всасывается более 90% от дозы. ЛС подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень. $T_{1/2}$ при приеме однократной дозы - 2,8-7,4 часа; при приеме повторных доз - 4,5-12 часов. Выводится ЛС преимущественно почками и через кишечник. Для профилактики тахикардий назначают ЛС в начальной дозе 40-80 мг 3 раза/сутки внутрь. Макс. суточная доза для взрослых - 480 мг; детям в возрасте 6-14 лет назначают 80-360 мг/сутки, детям до 6 лет - 40-60 мг/сут. **Нежелательные (побочные) реакции** - выраженная брадикардия, АВ III степени, асистолия, артериальная гипотензия, развитие или усугубление СН, заторможенность, сонливость, депрессия, экстрапирамидные нарушения, запор, гиперплазия десен, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, аллергические реакции, отеки. Применение при беременности возможно, если польза превышает риск; при лактации верапамил не применяется. **Лекарственные взаимодействия** - одновременное применение верапамила и БАБ, антиаритмических ЛС, ЛС для ингаляционного наркоза противопоказано. При назначении верапамила с гипотензивными ЛС отмечается взаимное потенцирование эффектов. Верапамил может значительно повышать концентрацию дигоксина в плазме. Нейротоксическое действие верапамила усиливается карбамазепином и солями лития. Концентрация циклоспорина или теофиллина в плазме крови при совместном назначении с верапамилем возрастает. Рифампицин, фенитоин уменьшают концентрацию верапамила. **Формы выпуска** - таблетки, капсулы, драже по 0,04 и 0,08; 0,25% раствор в ампулах по 2 мл. ЛС отпускается по рецепту.

Лекарственные средства для лечения аритмий, содержащие калий

У ЛС, содержащих калий, антиаритмический эффект выражен слабо. Их применение оправдано при аритмиях только на фоне гипокалиемии или при интоксикации СГ. Из крови ионы K^+ попадают в кардиомиоциты с помощью фермента - магний-зависимой Na^+/K^+ АТФ-азы. ЛС, содержащие калий, способствуют повышению мембранного потенциала и снижают возбудимость и автоматизм миокарда. Внутривенно K^+ и Mg^{2+} часто вводятся в составе так называемых поляризующих смесей (инсулин + глюкоза + калий + магний). Инсулин способствует переходу глюкозы из плазмы в клетку вместе с ионами K^+ . Название эти смеси получили благодаря восстановлению мембранного потенциала, то есть, повышению поляризации кардиомиоцитов.

Лекарственные средства, содержащие калий представленные на фармрынке РБ: «аспаркам-L» (Белмедпрепараты, Беларусь), «аспаркам»-фармлэнд (Фармлэнд, Беларусь), «аспаркам» (Галичфарм, Украина) и «панангин» (Венгерская фармацевтическая компания «Gedeon Richter»). Частое внутривенное применение или быстрое внутривенное введение содержащих калий ЛС приводит к воспалению вен.

Аденозин - эндогенный нуклеозид, присутствующий во всех клетках организма. Оказывает антиаритмическое действие **!!! при наджелудочковых тахикардиях**. Активируя на A_1 аденозиновые рецепторы, он угнетает аденилатциклазу и снижает концентрацию цАМФ. Он открывает калиевые каналы и вызывает гиперполяризацию клеток, что приводит к снижению автоматизма СА узла и замедлению АВ проводимости. Благодаря рецепторзависимой активации калиевых каналов, аденозин вызывает укорочение рефракторного периода миокарда предсердий. Это проявляется нежелательным проаритмогенным эффектом (может вызвать ФП). Аденозин оказывает также сосудорасширяющее действие, в т.ч. коронарорасширяющее. Может вызвать артериальную гипотензию. Начало действия - немедленное для болюсного в/венного введения (купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, в т.ч. ассоциированной с синдромом WPW). Взрослым аденозин в качестве антиаритмического средства вводят в/венно болюсно (в течение 1-2 сек) в дозе 6 мг. При отсутствии эффекта в течение 1-2 мин в/венно болюсно вводят 12 мг, в случае необходимости введение в указанной дозе повторяют. Макс. разовая доза для взрослых - 12 мг. Возможно применение у детей. **Противопоказания** - АВ-блокада II и III степени (за искл. лиц с ЭКС), CCCY (за искл.

лиц с ЭКС), желудочковая тахикардия, повышенная чувствительность к аденозину. **Нежелательные (побочные) реакции** - головокружение (2%-12%), головная боль (2%-18%), покалывание в руках, ощущение онемения (2%), прилив крови к лицу (18%-44%), одышка (12%-28%), дискомфорт в груди (7%-40%), тошнота (3%), артериальная гипотензия (2%), нервозность (2%), аритмия (1%). Несмотря на короткий $T_{1/2}$ аденозина в 10,6% случаев побочные эффекты регистрировались не в момент инфузии, а спустя несколько часов после ее окончания. В 8,4% случаев проявление побочных эффектов совпало с началом инфузии и завершилось через 24 ч после ее окончания. При беременности введение аденозина допустимо в случае крайней необходимости. Аденозин не проникает в грудное. **Лекарственные взаимодействия** - при одновременном применении дипиридамола усиливается действие аденозина; применение кофеина, теофиллина уменьшает эффекты аденозина (антагонистическое действие на аденозиновые рецепторы). **Форма выпуска** аденозина - раствор для в/венного введения в ампулах по 2 мл (в 1 мл - 3 мг).

Сульфат магния. Механизм действия сульфата магния предположительно, связан активацией фермента Na^+/K^+ -АТФ-азы и калиевых каналов. Сульфат магния считается лекарством выбора для купирования приступа веретенообразно двунаправленной желудочковой тахикардией. Удлинение интервала QT может быть вызвано электролитными нарушениями (гипокалиемией и гипомагниемией), приемом антиаритмических препаратов класса Ia и Ic и ЛС, удлиняющих интервал QT (терфенадина, астемизола, фенотиазин, трициклических антидепрессантов).

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды, оказывают выраженное положительное инотропное действие (увеличивают сократимость миокарда). В результате активируются барорецепторы сердца (кардио-кардиальный рефлекс), дуги аорты и сонного клубочка (барорецепторный депрессорный рефлекс). По афферентным ветвям блуждающего нерва импульсы достигают ядра одиночного пути (солитарный тракт, солитарный пучок), возбуждая его. Далее по афферентным волокнам блуждающего нерва импульсы устремляются к заднему ядру блуждающего нерва (*nucleus dorsalis nervi vagi*). В результате возбуждаются эфферентные парасимпатические волокна блуждающего нерва, иннервирующие сердце. Следствием этого являются снижение частоты сердечных сокращений и затруднение атриовентрикулярной проводимости. Сердечные гликозиды устраняют тахикардию также за счет снижения давления в устьях полых вен, устраняя рефлекс Бейнбриджа, связанный с активацией симпатической нервной системой.

При тахикардиях, осложненных шоком или отеком легких и при неэффективности медикаментозной терапии показаны электроимпульсная терапия или электрическая стимуляция сердца.

Лечение блокад и брадиаритмий

Нарушения внутрипредсердной проводимости (при исключении заболевания) в медикаментозной коррекции не нуждаются.

Наиболее часто наблюдаются внутрижелудочковые блокады. При блокаде одной из ножек пучка Гиса лечения не требуется (при исключении заболевания). При блокаде двух ветвей с замедлением АВ проводимости и при прекращении АВ проводимости необходима имплантация искусственного водителя ритма сердца (ЭКС). Наличие даже одного эпизода синдрома Морганьи-Адамса-Стокса (возникает вследствие ишемии головного мозга при внезапном уменьшении сердечного выброса на фоне нарушения ритма сердца или снижения ЧСС; причиной могут быть: желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, полная АВ-блокада и преходящая асистолия.) является абсолютным показанием для имплантации ЭКС.

β -адреномиметики (изадрин, орципреналин) с целью учащения ЧСС в настоящее время не применяются.

С целью учащения ЧСС на догоспитальном этапе рекомендовано назначение М-холиноблокатора атропина (прописан в национальных рекомендациях по сердечно-легочной реанимации).

Атропина сульфат (атропин) - алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых, блокатор $M_{1,2,3}$ -холинорецепторов, увеличивает ЧСС и улучшает АВ проводимость. Одновременно атропин, уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, слезных и потовых желез, снижает тонус гладких мышц внутренних органов, но повышает тонус сфинктеров; расширяет зрачок, повышает внутриглазное давление, вызывает спазм аккомодации. В терапевтических дозах оказывает стимулирующее влияние на ЦНС (возбуждение, агитация, галлюцинации). После внутривенного введения максимальный эффект проявляется через 2-4 мин. Атропин проникает через ГЭБ, в плаценту и в грудное молоко. $T_{1/2}$ составляет 2-5 часов. ЛС метаболизируется в печени и выводится почками. Атропин применяется во время сердечно-легочной реанимации, чтобы противодействовать чрезмерному влиянию блуждающего нерва на сердце (синусовая брадикардия или асистолия); в анестезии для снижения риска вагусной остановки сердца и для уменьшения слюноотделения и бронхиальной секреции; для купирования холинергического криза миастении; в комбинации с неостигмином для нивелирования эффектов антидеполяризующих миорелаксантов; при отравлениях антихолинэстеразными средствами (в т.ч. и ФОС); в симптоматическом лечении синусовой брадикардии, обусловленной отравлением ЛС или токсическими веществами (пилокарпин, фосфорорганические пестициды, грибы *Amanita muscaria*). Способ применения и дозы атропина определяются клинической ситуацией. Брадикардия (особенно осложненная гипотензией) 0,1 мл 0,1% раствора подкожно или внутривенно с последующим увеличением до 1 мг при необходимости. Не рекомендуется введение детям. **Как противоядие от ингибиторов холинэстеразы** взрослым вводят 2 мл 0,1% (2 мг), предпочтительно внутривенно; детям 50 мкг/кг внутривенно или внутримышечно. Повторять дозу рекомендуется каждые 5-10 минут до появления признаков атропинизации. **Как противоядие от фосфорорганических пестицидов и при отравлении грибами** взрослым вводят 2 мл 0,1% (2 мг), предпочтительно внутривенно; детям 50 мкг/кг внутривенно или внутримышечно. Повторять дозу необходимо каждые 10-30 минут, пока не ослабеют признаки мускариновой интоксикации. **В сердечно-легочной реанимации** взрослым вводят до 3 мл 0,1% раствора (3 мг) внутривенно однократно; детям в дозе 20 мкг/кг один раз внутривенно. **Противопоказания** - гиперчувствительность, заболевания сердечно-сосудистой системы, при которых увеличение ЧСС нежелательно, АГ, острое кровотечение; тиреотоксикоз; атония кишечника у лиц пожилого возраста, паралитическая непроходимость кишечника; глаукома; печеночная и почечная недостаточность; гипертрофия предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей; истощение организма. **Нежелательные (побочные) реакции** - сухость во рту, дисфагия, уменьшение моторики кишечника и тонуса желчевыводящих путей и желчного пузыря, затруднение и задержка мочеиспускания, тахикардия, аритмия, ишемия миокарда, покраснение лица, головная боль, головокружение, расширение зрачков, фотофобия, паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления, аллергические реакции, уменьшение потоотделения, дизартрия. Внутривенное введение атропина во время беременности может привести к тахикардии у плода. У беременных женщин атропин следует применять только если польза применения ЛС перевешивает риски для плода. Атропин противопоказан в период кормления. **Лекарственные взаимодействия** - при применении атропина сульфата с ингибиторами МАО возникают аритмии; с хинидином, прокаинамидом - наблюдается суммирование холинолитического эффекта. Атропина сульфат уменьшает анальгезирующий эффект наркотических ЛС. При одновременном применении с дифенгидрамином или дипразином, М-холиноблокаторами, противопаркинсоническими ЛС (амантадин), спазмолитиками, фенотиразином и трициклическими антидепрессантами, неселективными ингибиторами обратного захвата моно-

аминов действие атропина усиливается. Атропин снижает эффект спиронолактона и пилокарпина при лечении глаукомы, уменьшает всасывание кетоконазола. Применение атропина с нитратами, галоперидолом, сГКС увеличивает вероятность повышения внутриглазного давления; при применении атропина с пенициллинами усиливается эффект обоих ЛС; аскорбиновая кислота снижает действие атропина; применение атропина с сульфаниламидными ЛС увеличивает нефротоксичность. Угнетение перистальтики под действием атропина может привести к изменению всасывания других ЛС. **Форма выпуска** – 0,1% раствор для инъекций в ампулах по 1 мл, 1% раствор (глазные капли) во флаконах по 5 мл; пленки глазные по 0,0016 г в упаковке по 30 штук. ЛС отпускается по рецепту.

На сегодняшний день первичное обследование пациента с аритмией проводит врач общей практики, затем назначается консультация врача-кардиолога. Если необходимо проводится осмотр аритмологом. При наличии показаний для хирургического лечения аритмии пациент направляется в кардиохирургическое отделение.

Таблица 83 - Лечение желудочковых нарушений ритма в остром периоде ИМ с подъемом ST (Рекомендации ЕОК 2017 г.)

Рекомендации	класс	уровень
При отсутствии противопоказаний пациентам с полиморфной ЖТ/ФЖ показано в/в введение бета-блокаторов	I	B
Пациентам с ЖТ/ФЖ показана реваскуляризация миокарда ввиду риска сохраняющейся ишемии	I	C
Для купирования рецидивирующей полиморфной ЖТ показано в/в введение амиодарона	I	C
Пациентам с ЖТ/ФЖ показана коррекция электролитных нарушений (особенно гипокалиемии, гипомагниемии)	I	C
Рекомендации	класс	уровень
В случаях синусовой брадикардии с гемодинамическими нарушениями или АВ-блокаде без стабильного выпадения комплексов:		
В случаях синусовой брадикардии с гемодинамическими нарушениями или АВ-блокаде без стабильного выпадения комплексов: • в/в положительные хронотропные ЛС (эпинефрин, вазопрессин и/или атропин):	I	C
при отсутствии эффекта от положительных хронотропных препаратов показана установка временной ЭКС	I	C
пациентам, ранее не получившим реперфузию, показана экстренная КАГ с перспективой выполнения реваскуляризации	I	C
При рецидивах ЖТ показано в/в введение амиодарона, нежели повторная ЭИТ	II a	C
При неэффективности ЭИТ следует рассмотреть вопрос об установке электродов временной ЭКС	II a	C
Для пациентов с рецидивирующими ЖТ/ФЖ помимо полной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии показано выполнение РЧА в специализированном центре с последующей имплантацией ИКД.	II a	C
При рецидивирующей ЖТ с компретацией гемодинамики и наличием противопоказаний к бетаблокаторам и амиодарону может быть использован лидокаин	II b	C
Профилактическое использование антиаритмиков не показано	III	B
Бессимптомные и гемодинамически незначимые желудочковые аритмии не требуют применения антиаритмических препаратов	III	C

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Хроническая сердечная недостаточность - сложный клинический синдром, который может вызываться любым заболеванием сердца, нарушающим способность желудочков наполняться кровью и изгонять её. Сердечная недостаточность (СН) не является самостоятельной нозологической единицей.

Основным показателем сердечной недостаточности является снижение сердечного выброса крови (ударного объема, УО). Объективно УО характеризуется показателем фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным ЭХО-КС. Различают систолическую недостаточность, когда имеет место снижение сократительной функции миокарда и диастолическую, обусловленную уменьшением кровенаполнения сердца из-за препятствий к расширению миокарда. Оба варианта могут сочетаться. Первый вид СН наблюдается в 80%, второй – в 20%.

Систолическая СН наблюдается при:

- перегрузке миокарда сопротивлением (АГ, пороки сердца со стенозом отверстий) или объемом (пороки сердца с недостаточностью клапанов);
- снижении массы функционирующего миокарда (инфаркт, кардиосклероз и др.).

Диастолическая СН встречается при изменениях перикарда, миокарда, препятствующих к расширению сердца (рестриктивные нарушения, чаще при гипертрофии левого желудочка).

СН может быть острой и хронической, первичной и вторичной.

СН клинически проявляется нарушением гемодинамики в малом круге кровообращения (одышка, кашель, сердечная астма, отек легких) и/или в большом круге (появление отеков, увеличение печени, жидкость в полостях, анасарка).

Цели лечения ХСН:

- лечение основного заболевания
- предупреждение развития симптомов ХСН (для I ст. НК по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко-Г.Ф. Ланга)
- устранение симптомов ХСН (для II-III ст.)
- замедление прогрессирования болезни (для ст. I-III)
- улучшение качества жизни (для II-III ст.)
- уменьшение числа госпитализаций (для I-III ст.)
- улучшение жизненного прогноза (для I-III ст.)

Фармакотерапия ХСН включает три группы ЛС:

Главная группа (уровень доказательности А) включает: иАПФ, БАБ, блокаторы альдостероновых рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды (СГ), АРА, ивабрадин;

Дополнительная группа (уровень доказательности В) включает статины; при наличии фибрилляции предсердий рекомендуется назначение антикоагулянтов;

Вспомогательная группа (уровень доказательности С) - периферические вазодилататоры, блокаторы медленных кальциевых каналов, антиаритмические ЛС, АСК, негликозидные инотропные ЛС.

Назначение иАПФ (или АРА) и БАБ показано всем пациентам с СН, и начинается с момента выявления СН. КФ ЛС этих фармакологических групп – см. антигипертензивные и антиангинальные ЛС. При подборе доз на фоне комбинированной терапии рекомендуется ориентироваться на АД (на фоне лечения должны быть достигнуты нормальные уровни АД) и ЧСС (целевое значение <70 ударов в 1 мин.). Начинают лечение с низких доз ЛС, затем дозы постепенно увеличивают до достижения целевых уровней АД и ЧСС.

При СН в связи с уменьшением УО компенсаторно повышается периферическое сопротивление, увеличивая нагрузку на сердце. Поэтому при СН оправдано назначение иАПФ, которые уменьшают приток и улучшают отток крови от сердца (уменьшают

пред- и постнагрузку). Кроме того, иАПФ обладают умеренным диуретическим эффектом (снижение синтеза альдостерона), увеличивают кровоток в мышцах (при СН он снижен), уменьшают ГЛЖ (кардиопротективное действие), замедляют прогрессирование ИБС у лиц с дисфункцией левого желудочка.

Эффективность и безопасность БАБ в лечении ХСН на фоне систолической дисфункции подтверждена во многочисленных клинических исследованиях. Бисопролол, карведилол, метопролол существенно улучшали прогноз для жизни у лиц с ХСН (на 34-35%), снижался риск внезапной смерти (для карведилола, метопролола - на 35%, для бисопролола - на 34%). Всем пациентам с компенсированной СН без гипотензии, брадикардии, бронхиальной астмы рекомендован один из БАБ: карведилол, метопролол или бисопролол.

Бронхиальная астма является самой частой причиной отказа от назначения БАБ лицам с СН. В США около 18% пациентов с БА после перенесенного ИМ получают БАБ. Имеются данные, что риск смерти при ХОБЛ после перенесенного ИМ на фоне приема БАБ уменьшается на 40%.

Клиническая фармакология ивабрадина – см. антиангинальные средства.

Доказанные дозы лекарственных средств представлены в таблице 84.

Таблица 84 – Доказанные дозы лекарственных средств, влияющих на течение ХСН

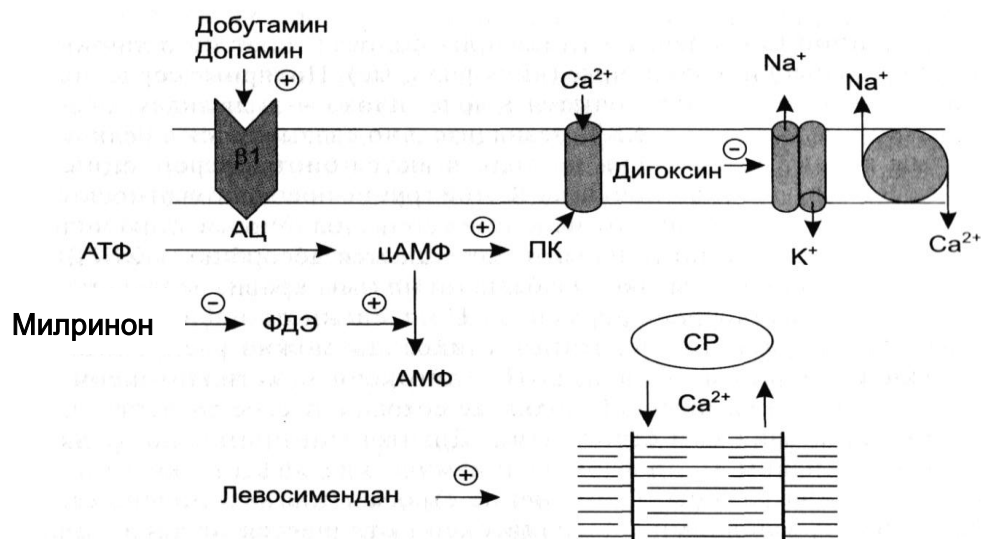
Доказанные дозы ЛС, влияющих на течение ХСН			
		Старт доза	Цель доза
иАПФ	Эналаприл	2,5 мг х 2 раза/сут	20 мг х 2 раза/сут
	Лизиноприл	2,5-5 мг х 1 раз/сут	20-35 мг х 1 раз/сут
	Рамиприл	2,5 мг х 1 раз/сут	10 мг х 1 раз/сут
β-АБ	Бисопролол	1,25 мг х 1 раз/сут	10 мг х 1 раз/сут
	Карведилол	3,125 мг х 2 раза/сут	25 мг х 2 раза/сут
	Метопролола сукцинат	12,5-25 мг х 1 раз/сут	200 мг х 1 раз/сут
	Небивалол	1,25 мг х 1 раз/сут	10 мг х 1 раз/сут
АРА (БРА, сартаны)	Валсартан	40 мг х 2 раза/сут	160 мг х 2 раза/сут
	Лозартан	50 мг х 1 раз/сут	150 мг х 1 раз/сут
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	25 мг х 1 раз/сут	50 мг х 1 раз/сут
Петлевые диуретики	Фуросемид	20-40 мг	40-240 мг/сут
	Торасемид	5-10 мг	10-20 мг/сут
	Бритомар	10-20 мг	20-40 мг/сут
Ингиб. I_F-канал.	Ивабрадин	5 мг х 2 раза/сут	7,5 мг х 2 раза/сут
Тиазидн. диурет	Гидрохлортиазид	25 мг	12,5-100 мг

Сердечные гликозиды

В Республике Беларусь СГ представлены тремя ЛС: строфантин и коргликоном – жидкие ЛФ и дигоксином – твердая ЛФ. При лечении ХСН назначается дигоксин.

Дигоксин в настоящее время назначается только при наличии постоянной тахиформы фибрилляции предсердий на фоне низкой фракции выброса ЛЖ <40%. Назначение дигоксина противопоказано при идиопатическом гипертрофическом субаортальном и митральном стенозах. **Сердечные гликозиды увеличивают силу сердечных сокращений и урежают ЧСС.** СГ связываются с SH группой мембранной K⁺ Na⁺ АТФ-азы, что способствует торможению электролитной помпы и увеличению в клетке содержания натрия. Последний повышает концентрацию ионообменного кальция Ca²⁺, который связывается с тропонином. Этот комплекс вызывает конформационные изменения тропониозина, устраняя при этом стерическую блокаду активных центров актина (Рисунок

41). Предполагается наличие еще одного рецептора СГ в эндоплазматическом ретику-
луме в локусах связывания ионообменного кальция (Ca^{2+}).



АЦ - аденилатциклаза, ПК - протеинкиназа, ФДЭ - фосфодиэстераза, СР - саркоплазматический ретикулум.

Рисунок 41 - Механизм действия ЛС с положительным инотропным эффектом

Дигоксин хорошо всасывается (80-90%), незначительно подвергается печечно-кишечному кругообороту, но увеличивается нагрузка на почки. СГ нередко дают нежелательные эффекты: синдром желудочной диспепсии (потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе), развитие АВ блокады, появление экстрасистолии, характерна желудочковая бигимения. Начинают лечение дигоксином с насыщающей дозы (2-3 таблетки/сут.), и каждый день контролируют ЧСС и выполняют ЭКГ. Когда достигнута ЧСС <70 уд/мин, переходят на поддерживающую дозу дигоксина (1/2 или 1 таблетка/сутки).

Диуретики

Диуретики в лечении ХСН относятся к ЛС 1-го ряда.

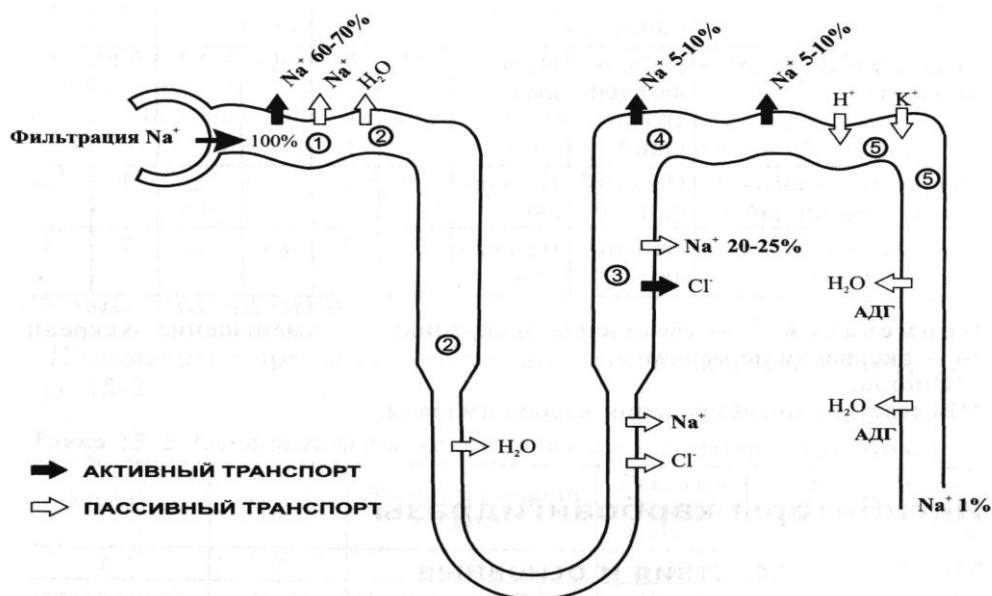
Существует несколько классификаций диуретиков: по месту действия, по механизму действия, по силе действия. Локализация действия диуретиков в разных отделах нефрона представлена на Рисунке 42.

По локализации действия диуретиков на отделы нефрона выделяют:

- диуретики действующие на проксимальный отдел нефрона (маннитол, ацетазоламид),
- диуретики, действующие на восходящий отдел петли Генле (фуросемид, тора-семид, этакриновая кислота),
- диуретики, действующие на начальную часть дистального извитого канальца (тиазидные – гидрохлоротиазид и тиазидоподобные - индапамид)
- диуретики, действующие на собирательные трубочки (спиронолактон).

По механизму действия диуретиков различают: расширяющие сосуды клубочков (эуфиллин); блокирующие реабсорбцию воды на всем протяжении канальцев (маннитол); тормозящие всасывание хлора в восходящем отделе петли Генле (фуросемид, тора-семид); ингибирующие активность фосфодиэстеразы и сукциндегидрогеназы в дистальных извитых канальцах (гидрохлоротиазид), что уменьшает реабсорбцию хлора и натрия; неконкурентные ингибиторы альдостерона уменьшают отрицательный потенциал в люменальной мембране канальца, что препятствует секреции калия в просвет последнего (амилорид, триамтерен). Спиронолактон является прямым антагонистом ре-

цепторов альдостерона, находящихся в собирательных трубочках. Он подавляет опосредованную альдостероном реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ .



1 - ингибиторы карбоангидразы; 2 - осмотические диуретики; 3 - петлевые диуретики; 4 - тиазидные и тиазидоподобные диуретики; 5 - калийсберегающие диуретики.

Рисунок 42 - Локализация действия диуретиков в разных отделах нефрона

При острой ситуации и при тяжелой СН показаны быстродействующие и вызывающие обильный диурез (сильные) диуретики, прежде всего, фуросемид в дозе 80-120 мг (и более) в сутки парентерально. При хронических отеках показаны диуретики средней продолжительности действия (тиазидные и тиазидоподобные диуретики). Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид торг. диакарб – таб. по 250 мг) и калийсберегающие диуретики (спиронолактон) относятся к слабым диуретикам.

Различают 2 периода применения диуретиков:

- период исчезновения отеков (!!! ежедневный контроль массы тела);
- период поддерживающей терапии (профилактика появления отеков).

В первый период выбирается доза диуретика, способствующая выделению 2-3 литров мочи в сутки; если диурез ниже, то на следующие сутки дозу диуретика увеличивают. При рефрактерности отеков к монотерапии показана комбинированная терапия двумя или тремя диуретиками с действием на различные отделы нефрона. Поддерживающая доза диуретиков подбирается индивидуально. Назначается минимальная эффективная доза, на фоне которой при ежедневном приеме диуретиков отсутствуют отеки.

Безопасность терапии диуретиками оценивают по АД и ЧСС (в положении лежа и стоя). Снижение АД более чем на 15 мм. рт. ст., увеличение ЧСС на 15 ударов в минуту считают признаком гиповолемии.

Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) действуют в собирательных трубочках, где происходит раздельный транспорт воды и ионов, первый за счет АДГ, второй (Na^+) - альдостерона. Вход Na^+ в клетку вызывает деполяризацию мембраны, создает электрохимический градиент, по которому K^+ и H^+ пассивно выходят из клетки в просвет собирательной трубочки. Основное содержание K^+ в моче (40-80 мэкв/с) регулируется именно процессом секреции в собирательных трубочках K^+ , Na^+ -АТФ-азой. Ионы Cl^- поступают в клетки эпителия и затем в кровь пассивно. В этом отделе нефрона происходит основная концентрация мочи вследствие пассивной реабсорбции воды.

В клетке эпителия нефрона альдостерон связывается с минералокортикоидными рецепторами. Этот комплекс взаимодействует с ДНК, в результате происходит синтез альдостерон-стимулированных белков, которые активируют натриевые каналы и происходит активная реабсорбция Na^+ , электрохимический трансмембранный градиент увеличивается, и K^+ и Na^+ секретируются в просвет нефрона. Антагонисты альдостерона вызывают блокаду альдостероновых рецепторов и тормозят вышеописанный процесс (снижение реабсорбции Na^+ и секреции K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}). Выраженность диуреза зависит от содержания альдостерона. Спиронолактон вызывает также угнетение стимулированного альдостероном фиброза в миокарде. Эффект обусловлен активным метаболитом - канреноном.

Антагонисты альдостерона показаны при тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA), при первичном гиперальдостеронизме, циррозе печени. Вероятность гиперкалиемии увеличивается при совместном применении спиронолактона с иАПФ.

Спиронолактон (верошпирон, спиронолактон-мик, спиронолактон-ФТ) обладает слабым диуретическим эффектом и применяется для профилактики фиброза миокарда, усиления диуреза и профилактики гипокалиемии. В последнее время доказано, что назначение спиронолактона в небольшой дозе (12,5-50 мг/сутки) при тяжелой СН увеличивает продолжительность жизни пациентов с ХСН. При применении спиронолактона возможно развитие геникомастии и эректильные дисфункции у мужчин и нарушение репродуктивной функции у женщин.

На фармрынке РБ зарегистрирован высокоселективный блокатор альдостероновых рецепторов – **эплеренон** (торг. инспра – таб. п/о по 25 мг). Эплеренон не влияет на глюкокортикоидные, прогестероновые и андрогенные рецепторы и препятствует связыванию минералокортикоидных рецепторов с альдостероном. Эплеренон вызывает стойкое увеличение концентрации ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. Впоследствии секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона. Показания для применения эплеренона - ИМ (в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности у лиц с ФВ ЛЖ <40%); ХСН (в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН ФК II по NYHA с ФВ <35%). ЛС не включено в национальные протоколы РБ для лечения ХСН.

Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) вызывают выраженный диурез (до 25% профильтрованного Na^+). При выраженном диурезе происходит значительная потеря K^+ и H^+ и по неизвестным пока причинам – Mg^{2+} и Ca^{2+} . Из-за наличия в молекуле фуросемида сульфаниламидной группы угнетается карбоангидраза, но этот эффект наблюдается при назначении фуросемида в больших дозах. Клинически значимые изменения КЩР крови формируются под влиянием повышенной экскреции ионов H^+ с развитием метаболического алкалоза.

Фуросемид усиливает почечный кровоток, поэтому эффективен при снижении скорости КФ <30 мл/мин. При длительном применении фуросемида повышается концентрация в плазме крови мочевой кислоты. Фуросемид непосредственно снижает тонус вен и этот эффект предшествует диуретическому, и связан с увеличением синтеза натрийуретического фактора. Фуросемид в значительной степени (80%) связывается с белками плазмы крови и поэтому секретируется в проксимальных канальцах. Фуросемид показан при гипертензивном кризе, острой и хронической СН, отеком синдроме при циррозе печени, ОПН и ХПН, для проведения форсированного диуреза при острых отравлениях, при гиперкальциемии, гиперкалиемии, потому что оказывает быстрый и сильный мочегонный эффект.

Для постоянной ежедневной терапии при ХСН применяется новый петлевой диуретик **торасемид** (торг. аудитор, диувер; пролонгированная форма - бритомар). В от-

личие от фуросемида он дополнительно блокирует рецепторы альдостерона, реже вызывает гипокалиемию, действует более длительно.

Спиронолактон и торасемид – основные диуретики для ежедневного приема при ХСН. По показаниям к этим ЛС могут быть добавлены тиазидные или тиазидоподобные диуретики.

Тиазидные (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобные (индапамид) диуретики вызывают умеренный натрийурез, т.к. до 90% Na^+ реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах, а эти ЛС действуют в области дистальных извитых канальцев. Угнетая реабсорбцию Na^+ и увеличивая его концентрацию в собирательных трубочках, они вызывают выраженную секрецию K^+ . Тиазиды оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы резистивных сосудов, нарушают метаболизм углеводов и липидов. Показания для тиазидных и тиазидоподобных диуретиков: АГ, ХСН, кальциевый нефролитиаз, несахарный диабет.

Ингибитор карбангидразы ацетозоламид для лечения ХСН не применяется. ЛС блокирует синтез внутриглазной и спинномозговой жидкостей. ЛС назначают при глаукоме, при судорожном синдроме (эпилепсии).

Осмотические диуретики (маннитол, мочевины) повышают осмотическое давление крови, увеличивают почечный кровоток, повышают осмолярность первичной мочи, уменьшают реабсорбцию воды и, таким образом, увеличивают диурез. Применяют осмотические диуретики внутривенно при отеке мозга, при остром приступе глаукомы, однократно при ОПН вследствие острого канальцевого некроза для перевода олигурической фазы в неолигурическую. Для ежедневной терапии ХСН осмотические диуретики не применяются.

Непрямые антагонисты альдостерона (триамтерен и амилорид (в 10 раз сильнее)) в РФ не зарегистрированы. Он блокирует Na каналы в дистальной части дистальных канальцев и собирательных трубочек и уменьшает реабсорбцию Na^+ и соответственно уменьшает секрецию K^+ и H^+ , уменьшает экскрецию Mg^{2+} , Ca^{2+} . Действие не зависит от содержания в крови альдостерона. Триамтерен слабый антагонист фолиевой кислоты и при заболеваниях печени может вызывать мегалобластический тип кроветворения. Непрямые антагонисты альдостерона назначаются в основном с петлевыми и тиазидными диуретиками для предупреждения гипокалиемии.

Дозы и временные характеристики действия диуретиков отражены в Таблице 85.

Таблица 85 – Дозы и временные характеристики действия диуретиков

МНН	Путь введения	Средняя доза, г		Начало действия	Время достижения максимального эффекта	Длительность действия
		разовая	суточная			
Фуросемид	Внутрь	0,04-0,24	до 0,5	30-60 мин	1-2 ч	6-8 ч
	В/в	0,02-0,08	до 1,0	5-10 мин	до 30 мин	2-4 ч
Гидрохлортиазид	Внутрь	0,025-0,2	до 0,1	2 ч	4ч	6-12 ч
Индапамид	Внутрь	0,02-0,4	0,02-0,06	1-3 (3-5 ч*)	4-6 ч	8-24 ч
Триамтерен	Внутрь	0,025-0,1	до 0,3	2-4 ч	2-4 ч	7-9 ч
Спиронолактон	Внутрь	0,025-0,1	до 0,4	2-3-й день	4-5-й день	2-3 дня после отмены

Примечание: *Только при II-IV ФК ХСН по NYHA

Рекомендации по выбору ЛС в зависимости от степени тяжести хронической сердечной недостаточности по NYHA приведены в Таблице 86.

Таблица 86 – Рекомендации по выбору ЛС в зависимости от ФК ХСН

Клинические проявления	ФК СН	Группы ЛС
Нет	I	иАПФ, β-АБ при перенесенном и/м
Есть	II-III	иАПФ, β-АБ, диуретики, дигоксин не более 0,25 мг/сутки
	III,	иАПФ, диуретик +спиронолактон, β-АБ, дигоксин 0,25 мг
	IV	иАПФ, диуретик, спиронолактон, β-АБ, дигоксин не более 0,25 мг/сутки

Нередко при длительной терапии ХСН наблюдается устойчивость к лечению: при выраженной кардиомегалии (сердце расширено >70%); при тяжелой СН наблюдается блокада рецепторов к СГ (показан плазмоферез); при вторичном гиперальдостеронизме (показано увеличение спиронолактона до 125-200 мг/сут на фоне отмены петлевых диуретиков на несколько дней). При рефракторной СН рекомендуется замена петлевого диуретика на другой, сочетание петлевого диуретика с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками. Иногда полезен кратковременный курс внутривенного введения диуретика (т.к. при отеке кишечника уменьшается биодоступность лекарственного средства).

Лекарственные средства, эффективность которых у пациентов ХСН доказана в ходе клинических испытаний, перечислены в Таблице 87.

Таблица 87 – ЛС, эффективность которых у пациентов ХСН доказана в ходе клинических испытаний

ЛС	Уменьшение выраженности симптомов	Уменьшение числа декомпенсаций	Уменьшение смертности
иАПФ	+++	+++	+++
β-АБ	++	+++	+++
Спиронолактон	++	+++	+++*
Дигоксин	+++	+++	0
Блокаторы АГТ-II P1	++	++	+/-0
Амлодипин	++	++	0
Изосорбида динитрат	++	++	++

Примечание: *Только при II-IV ФК ХСН по NYHA

Доказанную эффективность в лечении пациентов с ХСН имеют антагонисты ангиотензиновых рецепторов.

Изучаются возможности применения эндотелина, вазопрессина, эндопептидаз, разрушающих предсердный натрийуретический пептид (естественного антагониста ангиотензина II). Есть сообщения об использовании ростовых гормонов, инсулина и тироксина, ингибиторов интерлейкинов (прежде всего фактора некроза опухоли α; ФНО-α или TNF). Обсуждаются возможности генной терапии и клеточного переноса, а также регулирование размеров сердца.

Глава 10

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в гастроэнтерологии

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) представляет собой полую мышечную трубку, которая начинается в ротовой полости и заканчивается анальным отверстием. Она охватывает глотку, пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник. Длина пищеварительного канала взрослого мужчины составляет 9-10 метров. Основные функции ЖКТ заключаются в переваривании пищи, поглощении питательных веществ, жидкости и выведении шлаков из организма. Желудочно-кишечный тракт вместе с печенью, желчным пузырем и поджелудочной железой входит в состав пищеварительной системы человека.

ЖКТ делится на верхний отдел (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка) и нижний отдел (тощая, подвздошная кишка и весь толстый кишечник). Соответственно существуют заболевания верхних и нижних отделов ЖКТ, а также гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

В развитии и обострении заболеваний верхних отделов ЖКТ, связанных с повреждением слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), доказана роль следующих факторов: кислотно-пептический фактор, инфекционный фактор (*Helicobacter pylori*), нарушения моторики (двигательной функции) желудка и ДПК.

К развитию заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки приводит нарушение равновесия между агрессивными факторами (соляная кислота, пепсин и желчные кислоты) и защитными механизмами (секреция слизи, выработка простагландинов, регенерация и кровоснабжение эпителия) слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК. Повышенное поступление соляной кислоты в пищевод и ДПК играет ключевую роль в повреждении слизистой оболочки данных отделов ЖКТ, а снижение защитных механизмов приводит к повреждению соляной кислотой слизистой оболочки желудка.

Соляная кислота имеет важное функциональное значение. Соляная кислота вырабатывается обкладочными (париетальными) клетками слизистой оболочки желудка. Она обеспечивает активацию пепсиногена (вырабатывается главными клетками желудка), создает необходимый pH для функционирования протеаз (пепсин и др.). Соляная кислота способствует набуханию белковых коллоидов пищи, участвует в регуляции секреции и моторики желудка, желчного пузыря, обладает бактерицидными свойствами. Соляная кислота принимает участие в абсорбции железа, кальция, витамина B₁₂. За последние сто лет средний рост человека увеличился на 15 см, а суточный объем HCl в желудке вырос на 80%. Поэтому, управление кислотопродукцией является важнейшей задачей современной лекарственной терапии.

Классификация лекарственных средств действующих на HCl:

- Антациды (антикислотные ЛС).
- Альгинаты (антирефлюксанты).
- Стабилизаторы мембран тучных клеток слизистой оболочки желудка.
- Антисекреторные ЛС:
 - Блокаторы M₁-холинорецепторов;
 - Блокаторы H₂-рецепторов гистамина;
 - Ингибиторы протонной помпы;
 - Калий конкурирующие кислотные блокаторы.

При патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, кроме ЛС действующих на HCl, применяют следующие лекарственные средства (ЛС):

- прокинетики;

- антихеликобактерные ЛС;
- гастропротекторы.

Антациды.

Данные ЛС уменьшают кислотность желудка путем химической реакции нейтрализации или буферного действия на кислоту в желудке, но не влияют непосредственно на продукцию соляной кислоты. ЛС повышают pH и снижают симптомы, связанные с гиперхлоргидрией (изжога, боли). Антациды снижают концентрацию HCl в просвете пищевода. Антациды с алюминием и магнием обладают цитопротективным действием.

Показания:

- Эпизодический прием (погрешности в диете).
- В начале терапии ИПП (в первые сутки).
- Совместно с антисекреторными ЛС (редко; при диетических погрешностях самостоятельно по 30-60 мл, а с нормальной кислотностью только 50% указанной дозы).
- Изжога у беременных (только антациды не содержащие Al)
- При желчном пищеводном рефлюксе (изжога и горечь во рту; при $\text{pH} \geq 3,5-5,0$ не происходит активация пепсина из пепсиногена).

В настоящее время антациды в основном используются для экстренного, быстрого купирования боли в эпигастрии, изжоги, кислой отрыжки.

Клинико-фармакологические требования к антацидным ЛС:

- быстрое развитие эффекта (купирование боли, изжоги, дискомфорта в области желудка, прекращение поступления HCl в двенадцатиперстную кишку);
- большая буферная емкость;
- способность поддерживать pH желудочного содержимого на значениях 4,0-5,0, что не нарушает процессов пищеварения и обеззараживания, а также сохраняет стимулирующее влияние на секрецию бикарбонатов поджелудочной железой;
- безопасность;
- экономичность;
- хорошие органолептические свойства.

Эффект антацидов оценивают по количеству миллиэквивалентов HCl, нейтрализуемых «стандартной» дозой ЛС. Обычно это 1 грамм твердой или 5 мл жидкой лекарственной формы, способной поддерживать содержимое желудка при pH 3,5-5,0 в течение 15-30 мин.

Сами по себе высокие цифры HCl не являются показанием к назначению антацидных лекарственных средств.

Различают:

- системные (всасываются в ЖКТ) антацидные ЛС (магния карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия цитрат). Эти средства вступают в химическую реакцию и нейтрализуют HCl, действуют непродолжительное время. При всасывании изменяют кислотно-щелочное равновесие за счет увеличения щелочных резервов плазмы крови. Системные антациды являются анионами. В этом случае происходит полная нейтрализация желудочного сока с возможным развитием «кислотного рикошета».

- несистемные (не всасываются в ЖКТ) антацидные ЛС (кальция карбонат, алюминия фосфат, алюминия гидроксид, магния гидроксид, магния оксид, магния карбонат). Эффекты их наступают медленней, чем первой группы, но продолжаются дольше от 40 мин до 3-4 ч. При выраженной изжоге, боли в эпигастрии ЛС назначают не менее 6 раз в сутки через 1-1,5 ч после еды или перед появлением «голодных» болей. Несистемные антациды не вызывают изменений КЩР. Алюминий (Al) и магний (Mg) содержащие антацидные ЛС являются катионами. В этом случае pH желудочного содержимого не повышается выше нейтрального значения, отсутствует реакция «кислотного рикошета». Действие Al и Mg содержащих антацидных ЛС представлено в Таблице 88.

Побочные реакции:

- Натрийсодержащие ЛС у пациентов склонных к сердечной или почечной недостаточности могут вызывать отеки.
- Избыток ЛС магния может вызвать понос.
- Кремний в составе трисиликата магния может экскретироваться с мочой (возможный риск камнеобразования).
- Алюминийсодержащие антациды образуют в тонкой кишке нерастворимый фосфат алюминия, что приводит к нарушению абсорбции фосфатов (недомогание, мышечная слабость, остеомалация, остеопороз) при длительном приеме и в высоких дозах.
- Незначительное количество Al попадает в кровь (поражение костной ткани и мозга, нефропатия).
- ЛС алюминия и кальция способствуют задержке стула.

Таблица 88 – Действие Al и Mg содержащих антацидных ЛС

Алюминий (Al)-содержащие	Магний (Mg)-содержащие
Антипептическая способность	
Вяжущие свойства, образуют защитное покрытие	
Усиливают синтез PGE ₂	Усиливают слизеобразование
Адсорбируют желчные кислоты, пепсин, лизолецитин, токсины, газы, бактерии	Предупреждают высвобождение пепсина
Ослабляют моторику	Усиливают моторику
Повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера	Усиливают резистентность слизистой оболочки желудка

Противопоказания:

- выраженное нарушение функции почек;
- беременность, грудное вскармливание;
- повышенная чувствительность к лекарственному средству;
- болезнь Альцгеймера.

Альгинаты

ЛС на основе альгината (Гевискон форте, Гевискон, Гевискон двойное действие - кальция карбонат + натрия/калия гидрокарбонат + натрия альгинат). Механизм действия - формируют гель в жидком растворе желудочного содержимого и не дают соляной кислоте забрасываться в пищевод, т.е. не происходит регургитация HCl в пищевод. Поэтому альгинаты имеют другое название – антирегрургитанты. Показания: используются для купирования изжоги, в том числе и у беременных. Безопасность использования у беременных подтверждена в открытом, многоцентровом исследовании IV фазы (Великобритания, ЮАР, n=148).

Стабилизаторы мембран тучных клеток слизистой оболочки желудка.

Лекарственное средство на основе гвайазулена и диметикона (Пепсан-Р). Механизм действия: ингибирует высвобождение гистамина тучными клетками слизистой оболочки желудка. Оказывает противовоспалительное действие, снижает секрецию HCl в желудке, уменьшает газообразование в кишечнике. Возможно применение ЛС при беременности и в период грудного вскармливания.

Антисекреторные ЛС.**Блокаторы М-холинорецепторов.**

- ЛС красавки (белладонны): белладонны настойка, белладонны экстракт, действующие агенты – гиосциамин, скополамин и др.;
- Комбинированные ЛС красавки: бекарбон, белластезин, беллалгин;

- ЛС природных и синтетических соединений с холиноблокирующими свойствами: атропин, платифиллин, гиосциамин, гиосцина бутилбромид (букоспан), метацин, пирензепин (гастроцепин).

Блокада холинорецепторов: M_1 - пирензепин (гастроцепин); M_2 - атропиноподобные ЛС; M_3 – производные скопаламина (гиосцина бутилбромид (букоспан), гиосциамин).

М-холиноблокаторы воздействуют на мускариновые рецепторы органов и тканей в области окончаний парасимпатических нервных волокон, в том числе ингибируют действие ацетилхолина на M_1 -рецепторы, расположенные на мембране париетальной клетки.

Эффекты М-холиноблокаторов:

- Снижение секреции пищеварительных желез (базальная и ночная секреция) и бронхиальных желез;
- Торможение моторной активности пищевода, желудка и кишечника;
- Снижение тонуса бронхов, мочевого пузыря;
- Улучшение атриовентрикулярной проводимости;
- Тахикардия;
- Расширение зрачков;
- Спазм аккомодации.

Показания к применению:

Атропиноподобные ЛС в настоящее время не применяют в качестве антисекреторных ЛС, из-за слабого влияния на кислотопродукцию и большого количества системных эффектов.

Пирензепин (селективный блокатор M_1 -холинорецепторов) редко применяют при пилороспазме и выраженном болевом синдроме.

Пирензепин (гастроцепин).

Избирательно угнетает секрецию соляной кислоты и пепсиногена (селективный блокатор M_1 -рецепторов в желудке). Принимают внутрь по 50 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды (первые 2-3 дня) затем по 50 мг 2 раза в сутки 4-6 недель. Максимальная доза – 200 мг/сут; в/м, в/в 5-10 мл 2-3 раза в сутки.

Побочные реакции при передозировке М-холиноблокаторов: возбуждение, галлюцинации, судороги, паралич дыхания, расширение зрачка.

Противопоказания к применению М-холиноблокаторов.

- Гиперплазия предстательной железы,
- Неспецифический язвенный колит,
- Стеноз привратника (при осложнении язвы желудка),
- Первый триместр беременности;
- Повышенная чувствительность к ЛС.

Блокаторы H_2 рецепторов гистамина (BH_2P).

Общим в механизме действия этих ЛС является конкурентное ингибирование действия гистамина на H_2 -рецепторы мембраны париетальной клетки. Это специфические антагонисты H_2 -рецепторов гистамина. Результаты блокады: подавление продукции соляной кислоты в базальную, стимулированную и ночную фазу секреции.

Нобелевские премии:

1936 г. – за идентификацию гистамина (1913г.), Henry Dale.

1988 г. – за идентификацию H_2 -рецепторов и разработку ЛС, их блокирующих (1972 г.), James Black.

Общий принцип химического строения блокаторов H_2 -рецепторов гистамина одинаков, но конкретные соединения отличаются от гистамина «утяжеленной» ароматической частью или изменением алифатических радикалов.

В настоящее время известно семь представителей этой группы: циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин, лафутидин (проходит клинические испытания).

ния), ниперотидин (проходит клинические испытания). В Европе и Республике Беларусь применяются первые три представителя (Таблица 89).

Таблица 89 – Основные фармакокинетические параметры блокаторов H_2 -рецепторов гистамина

Характеристики	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин
Блокада H_1 - и H_2 -рецепторов	H_2 и H_1	H_2	H_2
Степень ингибирования продукции HCl (по отношению к циметидину)	1	4-10	40
Липофильность	+	-	-
Метаболизм через систему цитохром P-450	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	нет
Синдром отмены	возможно	возможно	нет
Частота побочных реакций	3,2%	2,7%	0,8-1,3%

Чаще всего применяют селективные BH_2P : ранитидин и фамотидин. Из двух последних преимущество имеет фамотидин. В отличие от циметидина и ранитидина фамотидин не влияет на процессы микросомального окисления в печени, у него отсутствует синдром отмены, отмечена низкая частота побочных реакций (см. Таблицу 65). Оригинальное ЛС фамотидина – пепсид (в РБ не зарегистрирован), высококачественный дженерик – квамател.

Курсовое применение BH_2P увеличивает синтез PgE_2 в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), снижает синтез пепсина на 30-90%.

Показания:

- краткосрочное лечение (1,5-2 недели) кислотоассоциированных заболеваний;
- ГЭРБ;
- язва желудка и ДПК;
- симптоматические язвы (синдром Золлингера-Эллисона);
- функциональная диспепсия;
- дополнение к терапии ИПП для ликвидации кислотного ночного «прорыва» (прием на ночь).

Через 1,5-2 недели приема BH_2P развивается резистентность H_2 -рецепторов к лекарственному средству и появляется рефрактерность к антисекреторной терапии.

Ранитидин назначают по 300 мг/сутки в 1-2 приема (при однократном приеме лучше вечером) или в/в по 50 мг струйно каждые 6-8 ч. Фамотидин внутрь по 40 мг/сутки или в/в струйно (не менее 2-х недель) или капельно в течение 15-20 мин по 20 мг каждые 2 ч.

BH_2P купируют боль в течение 1-10 суток, эндоскопически язва заживает за 4 недели у 60-80%, за 6 недель – 80-92%. Этому мешает курение, прием НПВС.

Побочные реакции:

- головная боль, чувство усталости, сонливость, тревога;
- тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, нарушение акта дефекации;
- аллергические реакции;
- поражения ЦНС: спутанность сознания, обратимые нарушения остроты зрения, головокружение, возбуждение, галлюцинации, депрессия (в большей степени характерно для циметидина);
- блокада рецепторов эндогенного тестостерона приводит к преходящему расстройству в половой сфере (импотенция, гинекомастия). В большей степени характерно для циметидина и ранитидина, в меньшей – для фамотидина;

- гепатотоксичность (гепатит) и бронхоспазм (действие на H_1 -рецепторы) больше характерно для циметидина.

Противопоказания:

- беременность;
- лактация;
- детский возраст (до 14 лет);
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- нарушение сердечного ритма.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП).

По эффективности и переносимости H_2 Р существенно уступают ИПП. По этой причине применение ИПП в последние годы резко увеличилось.

Первый опытный образец ингибитора протонной помпы (ИПП) синтезирован в 1974 году, а уже в 1975 г. появился первый промышленный образец - тимопразол. В клиническую практику тимопразол не попал, так как на рынке в эти годы были популярны блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.

Первое ЛС из группы ИПП - омепразол синтезирован в 1979 году в Швеции в «Хэссле» - дочерней фирме компании «АстраЗенека» группой исследователей под руководством Ивана Эстхольма. Лекарственное средство было представлено под торговым наименованием «Лосек» в 1988 году в Риме на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов и стало первым ИПП, который нашел свое клиническое применение.

Сегодня **ингибиторы протонной помпы (ингибиторы H^+/K^+ -АТФазы)** представляют собой большую группу лекарственных средств – производных бензимидазола. Все ИПП липофильные слабые основания, плохо растворимые в воде. В щелочной нейтральной среде ИПП фармакологически неактивны (пролекарства).

К кислой среде ИПП неустойчивы, поэтому выпускаются в виде:

- кишечнорастворимых таблеток (пантопразол, рабепразол, илапразол);
- таблеток, содержащих кишечнорастворимые микросферы - "multiple unit pellet system" (MUPS; омепразол);
- желатиновых капсул с кишечнорастворимыми микросферами (MUPS, лансопразол, декслансопразол (DDR-форма), эзомепразол).

Омепразол, пантопразол, эзомепразол также выпускаются в ампулах для в/в инъекций.

Механизм действия. ИПП всасываются в тонкой кишке, проникают из плазмы крови в кислую среду секреторного канальца париетальной клетки, где активируются (становятся ЛС – тетрациклическим сульфенамидом) и необратимо связывают молекулы цистеина H^+/K^+ -АТФазы. Две молекулы ИПП блокируют одну молекулу H^+K^+ -АТФазы.

Все ИПП делятся на две большие группы:

1. Производные бензимидазола – рацематы (смесь R- (лат. *rectus* – правый) и S- (лат. *sinister* – левый) изомеров в пропорции 1:1).
2. Производные бензимидазола – моноизомеры или энантиомеры (S-изомер или R-изомера).

К первой группе рацематов относятся: омепразол (выход на рынок в 1988 г.), лансопразол (1991 г.), пантопразол (1994 г.), рабепразол (1998 г.), тенатопразол (проходит клинические испытания с 2004 г.), илапразол (2008 г.).

Ко второй группе энантиомеров относятся: эзомепразол (S-омепразол; выход на рынок в 2001 г.), декслансопразол (R-лансопразол; 2009 г.), S-рабепразол (проходит клинические испытания), S-тенатопразол (проходит клинические испытания). За создание технологии выделения оптического S-изомера омепразола разработчикам (Р. Нойори, В. Ноулз, К. Шарплесс) была присуждена Нобелевская премия в 2001 году.

Различия в изомерах объясняются преимуществами по фармакокинетике и выраженностью эффекта (Таблица 90).

Для ИПП характерна функциональная кумуляция – накопление антисекреторного эффекта. После приема внутрь ИПП антисекреторный эффект достигает максимума к 4-7 дню приема. Полное восстановление продукции кислоты после прекращения приема ЛС происходит к 3-4 дню. У всех ИПП среднесуточное значение pH при приеме ЛС 1 раз в сутки в обычной дозировке достоверно не отличается (Таблица 91).

Таблица 90 – Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта изомеров ИПП

Организм	Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта	
	S-изомер омепразола	R-изомер омепразола
Человек	+	-
Крыса	-	+
Собака	+	+
Организм	Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта	
	S-изомер лансопразола	R-изомер лансопразола
Человек	+(20%)	+(80%)

Таблица 91 – Некоторые фармакодинамические характеристики ИПП

Характеристики	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Эзомепразол
Максимальное подавление желудочной секреции (день приема)	5-7	5-7	5-7	4-7	4-5
Полное восстановление продукции кислоты после прекращения приема ЛС (дни)	3-4	4	4	2-3	3-4
Среднесуточное значение pH (прием ЛС 1 раз в сутки)	3,6	4,6	3,75	4,4	3,6

Таким образом, все ИПП имеют сходные фармакодинамические характеристики. Вместе с тем, среди ИПП имеются определенные фармакокинетические различия (Таблица 54).

Как видно из Таблицы 92 преимущества по фармакокинетике имеют лансопразол и пантопразол. В отличие от остальных ИПП лансопразол обладает высокой биодоступностью, как при однократном, так и при повторном приеме, выводится преимущественно через ЖКТ. Лансопразол и пантопразол метаболизируются в печени с участием всего двух ферментов системы Цитохром Р-450.

В Республике Беларусь зарегистрировано три оригинальных ЛС: Париет (рабепразол), Нексиум (эзомепразол), Контролок (пантопразол). На рынке РБ имеется линейка высококачественных дженериков: Ультоп (омепразол), Ланзоптол (лансопразол), Нольпаза (пантопразол), Эманера (эзомепразол).

Режим дозирования: омепразол 20-40 мг/сутки в 1-2 приема внутрь за 30 минут до еды (при однократном приеме лучше утром) или 40-80 мг/сутки в/в, лансопразол 30-60 мг/сутки в 1-2 приема внутрь, пантопразол 40-80 мг/сутки в 1-2 приема внутрь или 40-80 мг/сутки в/в, рабепразол 20-40 мг/сутки в 1-2 приема внутрь, эзомепразол 20-40

мг/сутки в 1-2 приема внутрь или 40-80 мг/сутки в/в, илапразол 10(20) мг/сутки в 1 прием, декслансопразол 30-60 мг/сутки в 1-2 приема внутрь.

Показания к назначению ИПП:

- ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, эрозивно-язвенный эзофагит),
- язва желудка и ДПК,
- симптоматические язвы (синдром Золлингера-Эллисона и др.),
- функциональная диспепсия,
- инфекция *Helicobacter pylori* (все ингибиторы протонной помпы входят в схемы эрадикационной антихеликобактерной терапии, кроме декслансопразола, который используется преимущественно при лечении ГЭРБ).

Таблица 92 – Основные фармакокинетические характеристики ИПП

Характеристики	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Эзомепразол
Биодоступность (однократный/повторный прием)	35-40% 65%	80-91% 80-91%	77% 77%	52% 52%	50-64% 89%
Связь с белками	95%	97,7-99,4%	98%	97%	97%
T _{1/2} (часы)	0,5-1,2	1,3-1,7	0,9-1,9	0,7-1,5	1,0-1,5
T _{max} (часы)	0,5-3,5	1,5-2,2	2,0-4,0	2,0-5,0	0,5-3,5
Метаболизм через систему Цитохрома Р-450	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Выведение	Почки 77-82% ЖКТ 18-23%	Почки 14-23% ЖКТ 77-86%	Почки 71-82% ЖКТ 18-29%	Почки 90% ЖКТ 10%	Почки 80% ЖКТ 20%
Побочные реакции	3-3,4%	1,8-4,1%	1,1-7%	1-5%	2-3,5%

На сегодняшний день ИПП остаются единственным классом антисекреторных лекарственных средств, способных удерживать pH 4 и выше в желудке в течение 18 часов на протяжении суток используя различные дозы ЛС.

Существует **мнемоническое правило «3, 4, 5, 6, 7»**, которое применяется для запоминания значения pH в желудке, которую необходимо поддерживать в течение 18 часов на протяжении суток для лечения гастродуоденальной патологии используя различные дозы ИПП: pH > **3** (0,5-1 разовая доза ИПП в сутки р/о) необходима для заживления язвы желудка и ДПК, поддерживающей терапии ГЭРБ, лечения функциональной диспепсии; pH > **4** (1-2 разовых дозы ИПП в сутки р/о) – для заживления рефлюкс-эзофагита (эрозии и язвы пищевода), лечения НПВС-ассоциированной гастропатии (эрозии и язвы желудка и ДПК); pH > **5**; (2 разовых дозы ИПП в сутки р/о) – для эрадикации инфекции *H.pylori* с использованием антимикробных ЛС; pH > **6**; (4 разовых дозы ИПП в сутки р/о) – для эрадикации *H.pylori* (без учета резистентности Нр к кларитромицину); pH > **6,5-7** (4 разовых дозы ИПП в сутки в/в) для остановки гастродуоденального кровотечения (язва желудка и ДПК).

Побочные реакции:

Риск легких побочных реакций ИПП низкий - 1-3%. Частота отмены ИПП в клинических испытаниях 1-2%. Нет достоверных различий между различными ЛС ИПП по частоте встречаемости НПР.

Симптоматические побочные реакции:

Риск очень низкий (в ряде исследований сравним с плацебо)

- Головная боль -1,3-2,4%;

- Диарея - 1,9-4,1%;
- Тошнота - 0,2-2,6%;
- Сыпь - 1,1%;
- Зуд - 0,5%.

Серьезные побочные реакции:

Риск карциномов желудка низкий вплоть до его отсутствия. После 25 лет использования ИПП миллионными пациентами во всем мире карциномы желудка, ассоциированные с приемом ИПП, не были документированы. Риск развития рака желудка крайне низкий. Максимальная частота рака желудка у инфицированных *H.pylori* лиц, ассоциированных с приемом ИПП: 1 случай на 10000 потребителей ИПП – это невозможно отделить от «натуральных случаев» *H. pylori* –ассоциированного рака желудка.

Хроническое применение ИПП ассоциируется с легким повышением уровня гастрина (200-400 пг/мл). У 1% в год развивается существенная гипергастринемия (> 400 пг/мл). Значимых различий между ЛС ИПП в отношении гастрина нет. Существенная гипергастринемия намного чаще развивается у пациентов с инфекцией *H.pylori*.

При длительном применении ИПП (больше года непрерывного приема в высоких дозах):

В связи с длительным отсутствием НСІ в желудке отмечается повышенная колонизация из ротовой полости на слизистую оболочку желудка аэробной микрофлоры. Повышенная колонизация желудка аэробной микрофлорой у потребителей ИПП может ассоциироваться с легочной микроаспирацией и колонизацией легких. Возрастает риск развития внегоспитальной пневмонии (при длительном приеме ИПП - ОР 1,89-4,47; без приема ИПП - ОР 0,6; прием ИПП в прошлом – ОР 1,89).

Ряд эпидемиологических исследований выявил повышенный риск перелома шейки бедра у пациентов длительно принимающих ИПП (в высоких дозах, в возрасте > 50 лет, прием ИПП > 1 года). Например, в США FDA уведомляет врачей и пациентов о пересмотре инструкции ИПП ОТС, которая будет включать новую информацию о возможном увеличении риска переломов бедра, запястья и позвоночника. Следует отметить, что риск перелома шейки бедра, запястья, позвоночника возрастает с увеличением длительности приема: прием ИПП ≥ 5 лет – ОШ 1,62 (95% ДИ: 1,02-2,58), прием ИПП ≥ 6 лет – ОШ 2,49 (95% ДИ: 1,33-4,67), прием ИПП ≥ 7 лет – ОШ 4,55 (95% ДИ: 1,68-12,29).

Длительная кислотосупрессия пантопразолом не вызывает внегоспитальную пневмонию, переломы шейки бедра, запястья и позвоночника.

В исследовании G. Brunner et al. (2012) изучено непрерывное лечение пантопразолом в течение 15 лет (на сегодняшний день это максимально длительное применения ИПП). Пациенты (пептическая язва, рефлюкс-эзофагит), у которых было достигнуто заживление язв и эрозий, получали поддерживающее лечение пантопразолом в дозе 40-80 мг/сутки (max 160 мг/сутки) в течение 15 лет. Завершили исследование 99 из 142 пациентов.

У более чем 90% пациентов отмечалось отсутствие симптомов кислотозависимых заболеваний в течение всего времени наблюдения. В течение 15-летнего периода непрерывного приема пантопразола отсутствовали серьезные побочные реакции (внегоспитальная пневмония, переломы шейки бедра, запястья, позвоночника), которые вероятно или точно были бы связаны с применением пантопразола.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность
- Беременность, кормление грудью
- Детский возраст (до 14 лет).

Разработка новых лекарственных форм ингибиторов Н⁺/К⁺-АТФазы.

Сегодня на рынке находится первое поколение ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) с коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$ до 2 часов).

Разрабатывается новое поколение ИПП с длительным периодом полувыведения: илапразол ($T_{1/2} = 3,6$ часа, на рынке Азии с 2008 года), тенатопразол ($T_{1/2} = 9,3$ часа; прием 1 раз в сутки, после отмены эффект сохраняется 5 дней, проходит КИ с 2004 г.), а также AGN 201904-Z – кислотоустойчивая, пролонгированная форма предшественника омепразола (поддержание $pH > 4$ в течении 24 часов).

Калий конкурирующие кислотные блокаторы (Potassium-competitive acid blockers; P-CABs) – группа ЛС (-празаны), которые обратимо блокируют калий связывающий участок протонного насоса, не требуют перехода в активную форму.

P-CABs блокируют секрецию H^+ намного быстрее, чем классические ИПП (в пределах получаса). Название группы заканчивается на -празан. Проходят клинические испытания сорапразан (soraprazan), ревапразан (revaprazan) и вонопразан (vonoprazan; фаза III КИ; 2014 год). Вонопразан поддерживает pH желудка в районе нейтральных значений дольше, чем ингибиторы протонной помпы. Вонопразан в рамках тройной эрадикационной терапии первой линии (с амоксициллином и кларитромицином) показал лучшую частоту эрадикации *H.pylori* ($\approx 93\%$), чем лансопразол ($\approx 76\%$), у пациентов язвой желудка и ДПК. Вонопразан также продемонстрировал лучшую частоту эрадикации *H.pylori* ($\approx 98\%$) в комплексе с теми же антибиотиками в рамках терапии второй линии. Вонопразан прошел процедуру регистрации и уже вышел на рынок Японии в 2018 году под торговым названием Takesab[®].

Прокинетики – лекарственные средства, нормализующие (усиливающие) моторику желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прокинетики делятся на две группы:

1. Антагонисты (блокаторы) D_2 -рецепторов дофамина (метоклопрамид, домперидон, итоприд – дополнительно инактивирует фермент ацетилхолинэстеразу).

2. Агонисты (активаторы) $5-HT_4$ -рецепторов серотонина (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд).

Механизм действия.

Блокада допаминовых D_2 -рецепторов и активация серотониновых $5-HT_4$ -рецепторов приводит к высвобождению ацетилхолина из окончаний холинергических двигательных нейронов нервных сплетений, расположенных в стенке желудка и ДПК. Ацетилхолин возбуждает M_3 -холинергические рецепторы, расположенные на мышечных клетках желудка и ДПК. Это приводит к усилению моторики желудка и ДПК. Инактивация ацетилхолинэстеразы (итоприд) препятствует распаду ацетилхолина.

Различия и сходство между прокинетиками и противорвотными ЛС.

Противорвотные ЛС блокируют $5-HT_3$ -рецепторы (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон) и $5-HT_4$ -рецепторы (алосетрон) серотонина. Они не являются активаторами данного типа рецепторов.

ЛС взаимодействующие с $5-HT_3$ рецепторами повышают давление в нижнем пищеводном сфинктере, ускоряют эвакуацию из желудка. В толстой кишке увеличивают продолжительность орально-цекального и толстокишечного транзита, уменьшает тонический компонент гастроколитического ответа на еду и нормализует тонус толстой кишки. Эффективны при лечении пациентов с синдромом раздраженной кишки с преобладанием поносов (ондансетрон).

Прокинетики (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд) активируют $5-HT_4$ -рецепторы серотонина. Следует отметить, что метоклопрамид, цизаприд и мозаприд являются одновременно антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов серотонина, т.е. обладают противорвотным эффектом. Основные различия между прокинетиками представлены в Таблице 93.

Таблица 93 – Основные различия прокинетиков

Характеристики	Метоклопрамид	Домперидон	Цизаприд	Мозаприд	Итоприд
Блокада D ₂ -рецепторов	+	+	-	-	+
Активация 5-HT ₄ -рецепторов	+	-	+	+	-
Блокада 5-HT ₃ -рецепторов	+	-	+	+	-
Проникает через ГЭБ	++	+/-	+	+	+/-
Побочные эффекты (аритмии)	-	+	++	+	-
Печеночный метаболизм	не основной	не основной	P-450: CYP3A4	P-450: CYP3A4	Флавинов- вая моноок- сигеназа

Показания к применению.

Прокинетика применяются для симптоматического лечения диспепсии различного генеза (органической, функциональной, билиарной). В частности для купирования отрыжки, тошноты, рвоты, икоты, тяжести, переполнения, вздутия в эпигастрии, раннего насыщения, анорексии, а также изжоги.

Как видно из Таблицы 93 преимущества по фармакокинетике имеет домперидон и итоприд. В отличие от остальных прокинетиков домперидон и итоприд практически не проникают через ГЭБ, метаболизируется домперидон преимущественно минуя печень, а итоприд в печени с участием флавиновой монооксигеназы, минуя систему цитохром P-450. В Республике Беларусь зарегистрировано одно оригинальное ЛС: Мотилиум (домперидон).

Режим дозирования:

- метоклопрамид 10 мг 3 раза в сутки, за 30 минут до еды (не превышать суточную дозу 30 мг).
- домперидон 10 мг 3 раза в сутки, за 15-30 минут до еды (не превышать суточную дозу 30 мг, длительность приема 7 дней).
- итоприд 50 мг 3 раза в сутки до еды.
- мозаприд 2,5 мг (5 мг) 3 раза в сутки независимо от еды.
- цизаприд 5-10 мг (20 мг) 3-4 раза в сутки, за 15-30 минут до еды и на ночь.

Побочное действие:

- диарея, запор, тошнота, боль в животе,
- головная боль,
- зуд, кожная сыпь.
- гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (цизаприд, мозаприд, итоприд).
- галакторея, гинекомастия (метоклопрамид, в меньшей степени домперидон).
- усталость, сонливость, депрессия, сухость во рту, возбуждение, раздражительность, тремор (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд).
- нарушение сердечного ритма (цизаприд, мозаприд).

Противопоказания:

- гиперчувствительность
- беременность, кормление грудью,
- детский возраст (домперидон – ранний детский возраст с массой тела до 35 кг),

- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация,
- механическая кишечная непроходимость.

Взаимодействие.

М-холиноблокаторы ослабляют эффекты прокинетиков, м-холиномиметики (пилокарпин) усиливают эти эффекты. Отмечается повышение концентрации в плазме крови совместно применяемых ЛС-субстратов изоферментов цитохрома Р-450 (СУР3А4): кетоконазол, эритромицин, флуконазол (цизаприд, мозаприд).

Мозаприд и рензаприд не подтвердили в клинических исследованиях своей эффективности, в связи с чем, фирма производитель рензаприда отказалась от его дальнейшей разработки.

Цизаприд из-за серьезных побочных реакций (опасные желудочковые аритмии) был изъят в 2000 году из обращения в подавляющем большинстве стран.

Американский колледж гастроэнтерологов в 2009 году вынужден констатировать, что в арсенале врачей в настоящее время нет эффективных и безопасных агонистов 5-НТ₄-рецепторов.

По результатам обзора данных КИ в 2011 году установлен риск развития серьезных желудочковых экстрасистол или внезапной сердечной смерти, связанных с применением домперидон-содержащих ЛС.

Европейский Комитет по оценке рисков побочных реакций ЛС рекомендует прием домперидон-содержащих ЛС короткими курсами (до 7 дней), в малых дозах (30 мг/сут) и только для лечения тошноты и рвоты.

Гастропротекторы повышают резистентность слизистой оболочки желудка и ДПК к воздействию агрессивных факторов путем активации естественной защиты или искусственно созданных барьеров:

- увеличивают устойчивость клеток желудка и ДПК к воздействию агрессивных факторов;
- увеличивают секрецию слизи и её устойчивость к кислотно-пептической агрессии;
- усиливают синтез бикарбонатов клетками слизистой оболочки желудка и ДПК;
- повышают устойчивость капилляров к неблагоприятному воздействию и нормализуют микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- стимулируют регенерацию слизистой оболочки;
- осуществляют механическую защиту дефектов слизистой оболочки.

Группы цитопротекторов:

- пленкообразующие ЛС коллоидного висмута (Де-нол), сукральфат
- абсорбирующие и обволакивающие ЛС – сималдрат
- цитопротективные ЛС – мизопростол
- стимуляторы регенерации слизистой оболочки – метилурацил, пентоксил, калия оротат, биостимуляторы и т.д.
- ЛС синтеза слизи – ЛС корня солодки, сок капусты белокачанной.

Де-нол.

ЛС, содержащие висмут после непродолжительного к ним охлаждения вновь привлекли внимание ученых, т.к. они обладают не только гастроцитопротективным эффектом, но и антибактериальной активностью против *H. pylori* (Нр). В связи с учетом изменения частоты и спектра антибиотикорезистентности (АР) пересмотрена роль висмута трикалия дицитрата (Де-нола) у Нр-инфицированных пациентов.

Установлено, что максимальная концентрация висмута в плазме крови была ниже минимального токсического уровня. Минимальная концентрация коллоидного субцитрата висмута обеспечивает подавление роста 90% штаммов Нр (МПК90) составляет 4 нг/мл. Его содержание в слизистой оболочке желудка после приема внутрь значительно превышает этот уровень. ЛС висмута (Де-нол) синергично действует на Нр с β-

лактамами антибиотиками и позволяет преодолеть развитие устойчивости к АМЛС., а также возможно и к нитроимидазолам. Штаммов Нр, устойчивых к Де-Нолу, до настоящего времени не обнаружено.

Механизмы действия Де-нола на Нр сложные. Висмут образует комплексы со стенкой бактерии и периплазматической мембраной, в результате чего клетка разрушается. Кроме того, висмут ингибирует различные ферменты, продуцируемые Нр (уреаза, каталаза, липаза), а также АПФ. Соли висмута подавляют адгезию микроорганизмов на эпителиальных клетках. Поскольку монотерапия висмутом не позволяет добиться эрадикации Нр (уровень эрадикации низкий), он принимается в составе комбинированной анти-Нр терапии (4-х компонентная схема).

Кроме антихеликобактерной активности, висмут подавляет и другие патогенные энробактерии, а также даёт целый ряд цитопротективных эффектов:

- образует защитную пленку на слизистой оболочке желудка (препятствует обратной диффузии ионов водорода), в т.ч. на поверхности эрозий и язв, способствуя их заживлению, рубцеванию, защищает от влияния соляной кислоты и пепсина;

- связывает желчные кислоты;
- снижает секрецию и активность пепсина;
- улучшает ультраструктуру слизистой оболочки желудка;
- усиливает секрецию Рg и бикарбонатов (главное в цитопротекции);
- связывает эпидермальный фактор роста.

Показания к назначению:

- язва желудка и ДПК (в качестве компонента эрадикационной терапии Нр);
- радиационный колит;
- воспалительные заболевания кишечника (НЯК, болезнь Крона).

При концентрации в крови равной 100 мкг/л, может развиваться висмутовая энцефалопатия (болезнь Альцгеймера).

Де-нол назначается внутрь по 120 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды и на ночь (в качестве компонента эрадикационной терапии Нр) или по 240 мг 2 раза в сутки за 1 ч до еды и через 2 ч после последнего приема пищи вечером.

Побочные реакции: тошнота, рвота, частый стул, кожная сыпь, зуд, временное потемнение языка и фекалий. При длительном приеме или в больших дозах возможно токсическое поражение ЦНС с развитием обратимой энцефалопатии.

Противопоказания:

- выраженное нарушение функции почек,
- беременность, лактация.

Сукральфат - комплексный сульфатированный дисахарид, содержащий алюминий. Биодоступность низкая (~2%). В кислой среде желудка сукральфат полимеризуется, при его реакции с кислотой расходуется гидроксид алюминия. Образовавшийся полианион образует прочные связи с положительно заряженными радикалами белков слизистой оболочки желудка и ДПК, особенно в области эрозий и язв, причем концентрация ЛС в 5-7 раз больше чем в неповрежденных участках. В желудке пленка сохраняется до 8 ч, в ДПК – до 4 ч.

Показания:

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки (профилактика и лечение), повреждение слизистой оболочки ЖКТ, обусловленное стрессом или приемом НПВС (профилактика и лечение), гиперацидные состояния, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперфосфатемия у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе.

Противопоказания:

Гиперчувствительность, дисфагия или непроходимость ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 4 лет).

Побочные реакции:

Диспепсия, запор или диарея, боли (в животе, спине, головная боль), головокружение, сонливость, сухость в ротовой полости, тошнота, кожная сыпь и зуд, крапивница.

Нифедипин назначают для снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера при ахалазии кардии и сфинктера Одди. Дают по 10 мг под язык.

Изосорбида динитрат - показания те же плюс портальная гипертензия.

Рациональная фармакотерапия.

ГЭРБ

ГЭРБ без эзофагита: назначают домперидон 30 мг/сутки или метоклопрамид по 30 мг/сутки и/или БН₂P (ранитидин 150-300 мг/сутки, фамотидин 20-40 мг/сутки 1-2 раза в день) и/или ИПП (омепразол (или другие ИПП) 20-40 мг/сутки 1-2 раза в день). Используется «терапия по требованию».

ГЭРБ с неэрозивным эзофагитом: ранитидин 300-600 мг/сутки или фамотидин – 40-80 мг/сутки или домперидон 30 мг/сутки в течение 6 недель. При неэффективности: ИПП – омепразол (или другие ИПП) 20-40 мг/сутки также 6 недель. После улучшения назначается домперидон или метоклопрамид одну-две недели с переходом на «терапию по требованию».

ГЭРБ с эрозивным эзофагитом:

- поэтапная ступенчатая терапия: ИПП (например, омепразол 40 мг/сутки)
- дополнительно домперидон по 30-80 мг/сутки 4-5 недель. Нр не способствует развитию язв и эрозий в пищеводе.

Используется «непрерывная» антисекреторная терапия.

Язва желудка и ДПК.

Эрадикационная терапия может проводиться в ремиссию и при обострении заболевания. Такая терапия может проводиться амбулаторно и в стационаре, т.к. результаты одинаковы. Результаты зависят от того какая терапия проводится (главный фактор) и как она проводится. Клинико-фармакологические требования к антихеликобактерной терапии:

- эрадикация Нр не менее 85%;
- хорошая переносимость;
- экономически оправданная схема эрадикации;
- удобная в использовании схема эрадикации.

Эволюция схем антихеликобактерной терапии:

Международное Маастрихтское соглашение I (1996 г.)

Тройная терапия, длительность 7 дней

Международное Маастрихтское соглашение II (2000 г.)

Тройная терапия 1-й линии, длительность 7 дней

Квадротерапия 2-й линии, длительность 10 дней

Международное Маастрихтское соглашение III (2005 г.)

Терапия первого выбора, длительность 7 или 14 дней

Терапия второго выбора, длительность 10 или 14 дней

Терапия третьего выбора

Международное Маастрихтское соглашение IV (2012 г.)

Терапия 1-й линии, 2-й линии, 3-й линии.

Дифференцированное применение различных схем эрадикационной терапии в зависимости от кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе (<15-20% и >15-20%).

Использование в 1-й линии последовательной эрадикационной терапии: ИПП + 1 антибиотик 5 дней, затем ИПП + 2 антибиотика 5 дней.

Назначение двойной дозы ИПП (дважды в день) повышает эффективность тройной терапии 1-й линии.

Определенные про- и пребиотики демонстрируют обнадеживающие результаты в качестве адъювантной терапии и редуцируют побочные реакции.

Рекомендуемая схема терапии для эрадикации *H.pylori*, согласно Международному Маастрихтскому соглашению IV (2012 г.) представлена в Таблице 94.

Международное Маастрихтское соглашение V (2016 г.)

Нр-ассоциированный гастрит является инфекционным заболеванием вне зависимости от симптомов и осложнений. Проведение эрадикационной терапии обосновано во всех случаях обнаружения *H. pylori*.

Оптимальный срок начала терапии – начальные стадии Нр-инфекции до развития атрофии слизистой оболочки желудка. Терапия в данные сроки предупреждает развитие рака желудка. Рекомендуется обследование детей моложе 12 лет/

Оптимальная продолжительность терапии 14 дней, но возможно и 10 дней, если 10-дневная терапия оказалась эффективной в данном регионе

Таблица 94 - Рекомендуемая терапия для эрадикации *H.pylori* (Международное Маастрихтское соглашение IV, 2012 г.)

Линии	Кларитромицин-резистентные штаммы <i>H.pylori</i> в регионе	
	<15-20%	>15-20%
1	тройная терапия ИПП-К-А/М (7-14 дней) или последовательная терапия ИПП-А + ИПП-К-Т/М (5+5 дней)	квадротерапия ИПП-Денол-Тц-М (7-10 дней) если нельзя, то последовательная терапия ИПП-А + ИПП-К-Т/М (5+5 дней) или квадротерапия без висмута ИПП-К-А-Т/М (7-10 дней)
2	квадротерапия ИПП-Денол-Тц-М (7-10 дней) или ИПП-левофлоксацин-содержащая тройная терапия ИПП-Л-А (7-10 дней)	ИПП-левофлоксацин-содержащая тройная терапия ИПП-Л-А (7-10 дней)
3	Выбор лечения основывается на определении чувствительности <i>H.pylori</i> к антибиотикам	

Примечание: ИПП – ингибитор протонной помпы, К – кларитромицин, А - амоксициллин, М – метронидазол, Т – тинидазол, Тц – тетрациклин, Л – левофлоксацин.

Международное Маастрихтское соглашение V (2016 г.)

Унифицированы схемы и предложены усовершенствованные алгоритмы первой и второй линии эрадикационной терапии *H.pylori*.

Рекомендуемые схемы для эрадикации *H.pylori* (консенсус Маастрихт V):

1. Стандартная тройная терапия 10-14 дней (ИПП + кларитромицин + амоксициллин).
2. Стандартная квадротерапия с висмутом 10-14 дней (ИПП + тетрациклин + метронидазол + Денол).
3. Последовательная терапия (5-7 дней – ИПП+амоксициллин, затем 5-7 дней – ИПП + кларитромицин + метронидазол/тинидазол).
4. Сопутствующая терапия 10-14 дней или квадротерапия без висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол/тинидазол).
5. Гибридная терапия (ИПП + амоксициллин 14 дней + с 8 по 14 день - кларитромицин + метронидазол/тинидазол).
6. Левофлоксацин-содержащая тройная терапия 10-14 дней (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин).

Стартовые схемы первой линии:

- Стандартная тройная терапия
- Стандартная квадротерапия

В настоящее время все схемы антигеликобактерной терапии используются в алгоритмах первой и второй линии эрадикационной терапии *H.pylori*.

1. Стандартная тройная терапия:

- ИПП: омепразол по 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- кларитромицин 0,5 x 2 раза в сутки
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки

Длительность терапии 10-14 дней. Необходимо использовать оригинальные ЛС или высококачественные генерики. Первичная устойчивость бактерии к кларитромицину составляет 5-10%. Устойчивость *H.pylori* к амоксициллину - крайне редкое явление (<1%).

Для лучшего запоминания 3-х компонентной схемы можно использовать:

Мнемоническое правило «1, 2, 3»: схема антигеликобактерной терапии первой линии - длительность **1-2** неделя, кратность приема **2** раза в день, **3** лекарственных средства (один ингибитор протонной помпы и два антибиотика).

Мнемоническое правило «ОКА12»: схема антигеликобактерной терапии первой линии – Омепразол, Кларитромицин **1** г/сутки, Амоксициллин **2** г/сутки, длительность приема **1-2** недели, кратность приема **2** раза в день.

2. Стандартная квадротерапия с висмутом:

- ИПП: омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- висмут трикалия дицитрат (Де-нол) 0,12 x 4 раза в сутки
- метронидазол 0,5 x 3 раза в сутки
- тетрациклин 0,5 x 4 раза в сутки

Длительность терапии 10 или 14 дней (вместо тетрациклина можно использовать амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки). Первичная резистентность бактерии к метронидазолу колеблется от 10 до 50%. Описаны единичные штаммы Нр, устойчивые к тетрациклину. Штаммов Нр, устойчивых к Де-Нолу, не обнаружено.

Для лучшего запоминания 4-х компонентной схемы с висмутом можно использовать **мнемоническое правило «ДОМА»:** стартовая схема первой линии с Де-нолом - Де-нол, Омепразол, Метронидазол, Амоксициллин.

3. Последовательная терапия:

- ИПП: омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
 - амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки
- 5-7 дней, затем
- ИПП: омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
 - кларитромицин 0,5 x 2 раза в сутки,
 - тинидазол или метронидазол 0,5 x 2 раза в сутки
- 5-7 дней

Таким образом, длительность терапии составляет 10-14 дней. Последовательная терапия обладает большей эффективностью по сравнению со стандартной тройной терапией при наличии кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе.

4. Сопутствующая терапия или квадротерапия без висмута:

- ИПП: омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки,
- кларитромицин 0,5 x 2 раза в сутки,
- тинидазол или метронидазол 0,5 x 2 раза в сутки

Длительность терапии 10-14 дней.

Для лучшего запоминания 4-х компонентной схемы без висмута можно использовать **мнемоническое правило «КОМА»:** схема 4-х компонентная без Де-нола - Кларитромицин, Омепразол, Метронидазол, Амоксициллин.

5. Гибридная терапия:

- ИПП: омепразол 0,02 x 2 раза сутки (или другой ИПП в двойной дозе),
 - амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки
- 14 дней, + с 8 по 14 день побавить
- кларитромицин 0,5 x 2 раза в сутки,
 - тинидазол или метронидазол 0,5 x 2 раза в сутки

6. Левофлоксацин-содержащая тройная терапия:

- ИПП: омепразол 0,02 x 2 раза в сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- левофлоксацин 0,5 x 2 раза в сутки,
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки.

Длительность терапии 10-14 дней. Схема эффективна при наличии кларитромицин-резистентных штаммов *H.pylori* в регионе.

Удачная эрадикация Нр сопровождается низкой частотой реинфекции (при низкой обсемененности Нр популяции в регионе). Схема считается эффективной, если добились не менее 85% эрадикации Нр. При повышенной чувствительности к антибиотикам из группы пенициллинов используют схему без амоксициллина.

Алгоритм первой линии антихеликобактерной терапии (Маастрихт V, 2016).

Низкая (<15%) резистентность к кларитромицину:

Стандартная тройная терапия (ИПП+амоксициллин+кларитромицин) или Стандартная квадротерапия с висмутом (ИПП+тетрациклин+метронидазол+Де-нол).

Высокая (>15%) резистентность к кларитромицину:

Низкая (<15%) резистентность к метронидазолу: тройная терапия с метронидазолом (ИПП+амоксициллин+метронидазол).

Низкая двойная (<15%) резистентность к кларитромицину и метронидазолу: квадротерапия без висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол/тинидазол) или квадротерапия с висмутом.

Высокая двойная (>15%) резистентность к кларитромицину и метронидазолу: квадротерапия с висмутом.

Алгоритм второй линии антихеликобактерной терапии (Маастрихт V, 2016).

Не эффективность схемы стандартной тройной терапии (ИПП + амоксициллин + кларитромицин): тройная терапия на основе фторхинолона (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин) или квадротерапия с висмутом.

Не эффективность квадротерапии с висмутом: тройная терапия на основе фторхинолона или квадротерапия без висмута.

Не эффективность квадротерапии без висмута: тройная терапия на основе фторхинолона или квадротерапия с висмутом.

Схема антихеликобактерной терапии третьей линии (3-х компонентная):

Лечение третьей линии должно основываться на определении чувствительности *H.pylori* к антибиотикам (в РБ не проводится).

В качестве примера:

- омепразол 0,02 x 2 раза в сутки,
 - рифабутин 0,15 x 2 раза в сутки
- (или фуразолидон 0,2 x 2 раза в сутки)
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки.

Длительность терапии 10-14 дней.

После окончания эрадикационной терапии следует продолжить прием используемого антисекреторного ЛС в половинной дозе еще 7-14 дней (омепразол 20 мг в сутки, лансопразол 30 мг в сутки, пантопразол 40 мг в сутки утром). Подтверждение эрадикации *H.pylori* проводится 2 методами через 4-6 недель после отмены всех антибактериальных и антисекреторных ЛС. Появление *H.pylori* в течение года в организме пациента после проведенного курса эрадикации следует расценивать как рецидив инфек-

ции и назначать более эффективные схемы лечения. Появление *H.pylori* спустя год в организме пациента после проведенного курса эрадикации следует расценивать как реинфекцию и также использовать более эффективные схемы лечения.

Профилактика обострений.

«Непрерывная» антисекреторная терапия в половинной дозе (омепразол 20 мг в сутки, утром) при неэффективности проведенной эрадикации *Нр*, при сопутствующей эрозивно-язвенной ГЭРБ.

«Курсовая» антисекреторная терапия (пантопразол 20-40 мг в сутки первые 4 дня недели, перерыв 3 дня, и так каждую неделю).

Антисекреторная терапия «по требованию» (омепразол 40 мг в сутки 3 дня, омепразол 20 мг в сутки 3 дня, утром) при появлении симптомов диспепсии после успешной эрадикации *Нр*, изжоги при эндоскопически негативной ГЭРБ.

Ошибки при лечении

Любое произвольное изменение схем эрадикации (замена лекарственного средства, изменение кратности приема, уменьшение доз, продолжительности лечения) резко снижает их антихеликобактерную эффективность, способствует формированию резистентных к антибиотикам штаммов *H.pylori*.

Показания к антихеликобактерной терапии (АХБТ):

- язва желудка и ДПК;
- MALT лимфома желудка;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка в связи с раком желудка;
- близкие родственники онкологических пациентов;
- *H.pylori*-инфицированные пациенты с диспепсией.
- желание пациента (после консультации врача).

H.pylori-инфицированным пациентам должна быть предложена эрадикационная терапия, если нет иных обоснованных мнений.

Расширенные показания к назначению АХБТ:

- всем взрослым пациентам с функциональной диспепсией, проживающих в регионах с высокой распространенностью *Нр*;
- пациентам, постоянно принимающим НПВС (в том числе на фоне длительного приема аспирина) и имеющих факторы риска развития НПВС-гастропатии (полностью не предупреждает образование эрозий и язв);
- у пациентов с идиопатической тромбоцитопенией и железодефицитной анемией неясного генеза следует исключить наличие *Нр* и по необходимости назначить АХБТ.

Ферментные лекарственные средства (ФЛС).

Нарушение пищеварения и всасывания пищи (синдром мальабсорбции) характеризуется нарушением функций желудка, тонкой кишки, печени или поджелудочной железы. Недостаточность функции ПЖ может быть первичной и вторичной.

Классификация ферментных ЛС.

- Экстракты слизистой оболочки желудка (пепсин): Абомин, Ацидин-пепсин, Пепсидил;
- ЛС панкреатина (липаза, амилаза, протеаза): Креон, Панзинорм, Креазим, Микразим;
- ЛС на основе ферментов грибкового / растительного происхождения (протеолитические, амилалитические, липолитические): Ораза, Солизим, Нигедаза;
- ЛС на основе лактазы (лактаза или дисахаридаза, расщепляет лактозу на простые сахара галактозу и глюкозу): Лактраза, Тилактаза.

Поджелудочная железа (ПЖ) - один из главных органов, обеспечивающих процесс пищеварения. Без нормального функционирования ПЖ невозможен адекватный гидролиз белков, жиров и углеводов. ПЖ синтезирует более 20 (протеолитических, ли-

политических, амилолитических, нуклеаз) пищеварительных ферментов, бикарбонаты, около 1,5 - 2 литров секрета в сутки (содержит 6-20 грамм ферментов). Интенсивность секреторного процесса составляет 1,5 мл секрета в минуту. По выходу секрета на единицу массы органа продуктивность паренхимы ПЖ сравнивают с молочной железой женщины на высоте лактации или с почками (1,5 мл мочи в минуту). За сутки поджелудочная железа, имея массу 100 грамм, вырабатывает до 2 литров сока. Для примера, печень, имея массу 1500 грамм, за сутки выделяет 500-600 мл желчи. 40% ткани поджелудочной железы может синтезировать нормальное количество ферментов и бикарбонатов. Ферменты составляют 20% массы поджелудочной железы. По содержанию фосфолипидов поджелудочная железа уступает только головному мозгу. У здоровых людей в фазу пищеварения (в течение 6 часов после приема пищи) выделяется 300 000 - 600 000 МЕ липазы.

Первичная недостаточность ПЖ (относительная):

Нарушение оттока секрета поджелудочной железы при дуоденостазе, обструкции протоков поджелудочной железы (спазм сфинктера Одди, конкременты, белковые пробки, стеноз, опухоль).

Наследственные заболевания экзокринных желез ПЖ (муковисцидоз - обтурация желез вязким или плотным эозинофильным веществом).

Первичная недостаточность ПЖ (абсолютная):

Снижение выработки ферментов поджелудочной железой за счет уменьшения количества ацинарных клеток (панкреатэктомия, рак ПЖ, хронический панкреатит, возрастная атрофия ацинарных клеток – развивается после 40 лет, после 60 лет размеры ПЖ уменьшаются).

Вторичная недостаточность ПЖ:

Инактивация ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстной кишке («закисление» луковицы ДПК).

Клинические признаки и симптомы при снижении синтеза ферментов ПЖ.

Клинически значимое снижение секреции поджелудочной железы происходит при деструкции более 90% паренхимы органа. При уменьшении объема функционирующей паренхимы до 10% от нормы возникают признаки мальабсорбции (полифекалия, «жирный» стул, потеря массы тела, метеоризм). Экскреторная недостаточность поджелудочной железы приводит к нарушению гидролиза белков, жиров и углеводов, накоплению в просвете тонкой кишки непереваренных субстратов, дефициту свободных жирных кислот, обладающих бактерицидным действием. Таким образом, экскреторная недостаточность поджелудочной железы приводит к заселению микроорганизмами слизистой оболочки тонкого кишечника и формированию в 35% случаев синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБР; симптомы: метеоризм, диарея).

Ферментные ЛС (ФЛС) панкреатина назначают с заместительной целью в достаточной дозе и длительно (причем это не исключает назначение других ЛС), а также при хроническом панкреатите с целью торможения по механизму отрицательной обратной связи выработки собственных ферментов поджелудочной железой.

Ферментная заместительная терапия панкреатином.

В настоящее время используют ЛС экстрактов ПЖ животных (свиньи) содержащие панкреатин.

Показания: потеря массы тела, стеаторея, метеоризм.

Критерии адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов: увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение вздутия живота.

Критерии выбора ЛС для ферментной заместительной терапии.

- Высокое содержание липазы в ЛС – до 25 000 - 40 000 – 80 000 МЕ на 1 прием пищи (при недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ переваривание жиров на-

рушается в первую очередь). В норме, в процессе пищеварения, выделяется 140 000 МЕ липазы в час (эффективная доза экзогенной липазы >5% от нормы).

- Наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком (основа ферментных ЛС – липаза и трипсин – быстро теряют активность в кислой среде: липаза при $pH < 4$, трипсин – при $pH < 3$). До попадания ЛС в ДПК может разрушиться до 92% липазы и 78% трипсина.

- Маленький размер гранул, наполняющих капсулы (одновременно с пищей эвакуация ЛС из желудка происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм).

- Отсутствие желчных кислот в составе ЛС: желчные кислоты усиливают секрецию ПЖ, что нежелательно при недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы; высокое содержание желчных кислот в кишечнике, при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею. Состав основных панкреатических ферментов приведен в Таблице 95.

Лекарственным средством для ферментной заместительной терапии, соответствующее критериям выбора, является оригинальное ЛС Креон. В Креоне используется физиологическое (оптимальное) соотношение липазы, амилазы и общих протеаз с сохранением высоких доз ферментов. Если соотношение нарушается, то экзогенные протеазы разрушаются эндогенными протеазами при попадании в ДПК.

Таблица 95 – Состав основных панкреатических ферментов

Название ЛС	Липаза, МЕ	Амилаза, МЕ	Протеазы, МЕ
Мезим форте 10000 (таблетки)	10000	7500	375
Мезим форте (таблетки)	3500	4200	250
Панзим форте (таблетки)	4200	3500	250
Фестал Н (таблетки)	6000	4500	300
Панзинорм форте 20000 (микротаблетки)	20000	12000	9000
Панзинорм 10000 (микросферы)	10000	7200	400
Креон 40000 (минимикросферы)	40000	25000	1600
Креон 25000 (минимикросферы)	25000	18000	1000
Креон 10000 (минимикросферы)	10000	8000	600
Креазим 20000 (микросферы)	20000	16000	1200
Креазим 10000 (микросферы)	10000	8000	600

Механизм действия.

Протеазы в тонкой кишке расщепляют белки с образованием полипептидов и свободных аминокислот, липаза расщепляет нейтральный жир до глицерина и жирных кислот, амилаза гидролизует крахмал до декстринов и сахаров. Таким образом, в результате экзогенного возмещения недостающих ферментов поджелудочной железы происходит нормализация процессов пищеварения.

Фармакокинетика.

Панкреатические ферменты не всасываются из ЖКТ и поэтому не обнаруживаются в системном кровотоке. Так как ферменты являются белками, они инактивируются в процессе гидролиза и перевариваются. Энтеросолюбильная оболочка минимикрогранул Креона предотвращает инактивацию ферментов соляной кислотой желудочного сока. Желатиновая капсула растворяется в желудке в течение 1-2 минут. Минимикрогранулы Креона равномерно смешиваются с химусом и быстро переходят в ДПК. Оболочка, покрывающая микрогранулы, полностью устойчива к действию 0,1 Н раствора HCl в течение 2 часов. Покрывание микрогранул Креона растворяется в ДПК при $pH \geq 6$, обеспечивая быстрое и полное высвобождение активных ферментов. В среде с $pH \geq 6$ высвобождение ферментов из микрогранул начинается приблизительно через 15 минут,

достигая максимального уровня (97%) через 30 минут. Таким образом, Креон имеет почти 100% интестинальную биодоступность с сохранением высокого уровня активных ферментов в ДПК. Сравнительные характеристики Креона (оригинал) и Креазима (генерик) представлены в Таблице 96.

Таблица 96 – Сравнительные характеристики минимикросфер Креона и Креазима

Характеристики	Креон	Креазим
Содержание панкреатина	150 и 300 мг	140 и 280 мг
Форма и размер микрогранул	одинаковый	разный
Устойчивость микрогранул к действию HCl	120 минут	45 минут
высвобождение ферментов из микрогранул при pH \geq 6	в течение 15-30 минут	в течение 60 минут

Режим дозирования.

Взрослые: Панкреатин внутрь 20000-80000 МЕ липазы 4-6 раз в сутки во время еды. Не следует превышать ежедневную дозу ферментов в 15000-20000 МЕ липазы на 1 кг массы тела (международные рекомендации).

Примерное распределение ежедневной дозы ферментов:

Завтрак – 40000-50000 МЕ липазы;

Ланч – 20000-25000 МЕ липазы;

Обед – 40000-50000 МЕ липазы;

Полдник – 20000-25000 МЕ липазы;

Ужин – 40000-50000 МЕ липазы;

На ночь – 20000-25000 МЕ липазы;

Дети:

<6 месяцев: 1500 МЕ липазы на 1кг массы тела в сутки;

6-12 месяцев: 2000 МЕ липазы на прием;

1-6 лет: 4000-8000 МЕ липазы на прием;

7-12 лет: 8000-12000 МЕ липазы на прием;

>12 лет: 20000-80000 МЕ липазы на прием (взрослая дозировка).

Таблица 97 – Расчет дозы ферментов на 1 грамм жира

Пациенты	В расчете на 1 г жиров
Взрослые	2000 МЕ липазы
Дети	1000 МЕ липазы

Таблица 98 – Варианты назначения панкреатических ферментов

Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы	Режим приема ферментных ЛС
Постоянная	постоянная заместительная терапия (обострение – стационарный прием > 75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки; ремиссия – амбулаторный прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки)
Периодическая	курс заместительной терапии (амбулаторный прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки)
Эпизодическая (эпизоды переедания, приема алкоголя, боли, метеоризма)	заместительной терапии «по требованию» (эпизодический прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды)

Капсулы и таблетки панкреатина следует проглатывать целиком, не разжевывая, во время приема пищи, желательно запивая большим количеством нещелочной жидкости (например, фруктовый сок). Для облегчения проглатывания (у детей и пожилых людей) можно раскрыть капсулу Креона и проглотить ее содержимое не разжевывая (активные ферменты при высвобождении в полости рта могут вызвать раздражение слизистой оболочки и инактивироваться при последующем проглатывании).

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость;
- острый панкреатит.

Побочные реакции:

- гиперчувствительность (встречается очень редко).

Алгоритм тактики заместительной терапии при панкреатической недостаточности (если лечение неэффективно):

Микросферы панкреатина (начальная доза 20000-40000 МЕ липазы на прием) → повысить дозу в 2-3 раза → уменьшить количество жира до 50-75 г/день → проверить выполнение рекомендаций → добавить антисекреторные ЛС (ИПП) → исключить сопутствующие заболевания.

Неэффективность ферментной заместительной терапии (Таблица 99)

- Низкая доза;
- Неадекватный выбор формы лекарственного средства (таблетки);
- Снижение кратности приема;
- Прием ферментных ЛС до еды (необходимо принимать панкреатин во время или после еды);
- Ацидификация («закисление») луковицы двенадцатиперстной кишки или «некислая» среда в желудке.

Кроме ЛС экстрактов ПЖ животных, содержащие панкреатин, используют ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения (Таблица 100). Данные ЛС содержат меньшую концентрацию ферментов, чем панкреатин.

Таблица 99 - Неэффективность ферментной заместительной терапии в СНГ

ЛС панкреатина	СНГ	ЕС
Таблетки	80% рынка	не используются
Микросферы и микроtabletки	20% рынка	100% рынка
Суточные дозы панкреатина	95% пациентов используют низкие дозы: < 30 000 МЕ липазы	95-99% пациентов используют высокие дозы: 150 000 - 300 000 МЕ липазы

Таблица 100 – ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения

ЛС	Состав, происхождение	Фармакологические эффекты
Ораза	Протеолитические, амилазные, липолитические ферменты (амилаза, мальтаза, протеаза, липаза) из культуры гриба <i>Aspergillus oryzae</i>	Расщепление белков, жиров и крахмала
Солизим	Смесь липолитических ферментов, получаемых из <i>Penicillium solitum</i>	Расщепление жиров
Нигедаза	Липолитический фермент, выделяемый из семян чернушки дамасской (<i>Nigella damascena</i>)	Расщепление жиров

Побочные реакции ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения.

У некоторых пациентов отмечаются боли в животе, а также усиление поноса у лиц, страдающих диареей.

Общие принципы лечения заболеваний поджелудочной железы.

Отказ от употребления алкоголя (токсическая доза алкоголя для поджелудочной железы 5 грамм чистого этилового спирта в день – $\frac{1}{2}$ токсической дозы для печени).

Отказ от табакокурения (алкоголь + курение = суммарный токсический эффект на поджелудочную железу). По отдельности курение оказывает более выраженный токсический эффект, чем прием алкоголя.

Отказ от панкреатотоксичных ЛС, относящихся к группе высокого риска (токсический эффект на поджелудочную железу оказывают диуретики, цитостатики, наркотики, некоторые АМЛС – эритромицин, тетрацилин, цефтриаксон, ампициллин, рифампицин, изониазид, метронидазол, сульфаниламиды, нитрофураны, 5-аминосалицилаты).

Частое, дробное питание (5-6 раз в сутки), малыми порциями (2000-3000 калорий в день). Соблюдение диеты с содержанием белка 1,5-2 г/кг и низким содержанием жира (до 50-75 г/сут) в настоящее время не рекомендуется. При наличии синдрома мальабсорбции прием витаминов А, D, E, K, витамина B12.

Медикаментозное лечение (купирование боли, ферментная заместительная терапия, лечение СИБР).

Купирование боли:

- НПВС: Парацетамол внутрь 500 мг 3-4 раза в сутки; не превышать дозу 4000 мг/сутки.

- Наркотические анальгетики: Трамадол внутрь 50-100 мг каждые 4-6 часов; не превышать дозу 400 мг/сутки.

- Антидепрессанты: Amitриптилин внутрь 25-75 мг/сутки, Доксепин внутрь 75-150 мг/сутки, Флувоксамин внутрь 150-200 мг/сутки.

- Антиоксиданты: ежедневно 300 мг селена, 54000 МЕ бета-каротина (провитамин А), 750 - 1000 мг витамина С, 540 МЕ Витамина Е, 2700 мг L - метионина. Суточная доза делиться на 3 приема, перед / во время еды. Курс - 3 месяца. Эффективность наступает на 20 -30 день приема.

Ферментная заместительная терапия: см. ферментные лекарственные средства.

Лечение СИБР:

- Невсасывающие антибиотики (рифаксимин (Альфа-нормикс) – 400 мг 2-3 раза в сутки 7 дней, 3 месяца подряд).

- Живые лиофилизированные молочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium* в количестве не менее $1,2 \times 10^7$ (Линекс) – 1-2 капсулы 3 раза в день 2-3 недели).

Антиферментные ЛС.

Апротинин (Гордокс, Трасилол, Контрикал и др.) антиферментное ЛС, получаемое из легких (активность выше) или ПЖ крупного рогатого скота. Ингибирует протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, калликреин, плазмин) в плазме крови. Ингибируя плазмин, понижает фибринолитическую активность крови, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях. Апротинин снижает активность фактора Хагемана и блокирует переход калликреиногена в калликреин. Вышеуказанные БАВ способствуют развитию тяжелых некротических изменений панкреас при ее остром воспалении. Антиферментные ЛС замедляют образование кининов (брадикинина в плазме крови и калликреина в тканях), вызывающих нарушения микроциркуляции, вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов. Апротинин несовместим с ГКС и инфузионными растворами, содержащими аминокислоты и эмульсии жиров.

Фармакокинетика. После в/в введения аprotинин быстро распределяется во внеклеточном пространстве, кратковременно накапливается в печени. T-50 около 150 мин, разрушается лизосомальными ферментами почек и выводится с мочой.

Показания:

- острый панкреатит;
- фибринолитические кровотечения;
- для лечения и профилактики различных форм шока (эндотоксического, травматического, гемолитического).

Противопоказания:

- ДВС (кроме фазы гиперкоагуляции);
- I и II триместры беременности;
- кормление грудью.

Побочные реакции:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- бронхоспазм;
- галлюцинации, психозы;
- тошнота, рвота (при быстром введении);
- аллергические реакции;
- тромбозы в месте введения.

Желчегонные ЛС:

- холеретики (увеличивают образование желчи);
- холекинетики (способствуют выведению желчи);
- миотропные спазмолитики.

Холеретики - желчегонные средства, которые увеличивают концентрацию жёлчных кислот в жёлчи. Холеретики действуют рефлекторно, преимущественно со слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием желчных кислот или веществ, содержащих эфирные масла.

Холеретики, содержащие желчные кислоты: Аллохол, Лиобил, Холензим, Панзинорм форте, Фестал.

Синтетические холеретики: Гимекромон, Осалмид, Цикловалон, Гидроксиметил никотинамид.

Гимекромон возбуждает рецепторы слизистой оболочки кишечника и рефлекторно усиливает секрецию желчи. ЛС препятствует образованию камней, вследствие повышения осмотического градиента между жёлчью и кровью, что приводит к увеличению фильтрации в желчные каналы электролитов и воды, снижению содержания холестерина. Гимекромон обладает миотропным спазмолитическим эффектом на желчевыводящие пути и их сфинктеры, но не влияет на моторику желчного пузыря и протоков, ГМК сосудов и кишечника.

Показания: дискинезии жёлчного пузыря и желчевыводящих путей, холециститы, неосложненная ЖКБ, гепатиты без холестаза.

Побочные реакции: диарея, боли в животе, головная боль, нарушение свертываемости крови.

Холеретики растительного происхождения: алоэ древовидное, барбарис обыкновенный, валериана лекарственная, душица обыкновенная, зверобой продырявленный, календула, кукурузные рыльца, шиповник и др.

Фламин – сухой концентрат бессмертника.

Кукурузные рыльца – увеличивают секрецию желчи, уменьшают её вязкость, снижают в желчи билирубин.

Берберина бисульфат – содержит берберин (алкалоид барбариса) обладает гипотензивным и желчегонным эффектом – холеретик и холекинетик.

Минеральная вода – обладает холеретическим эффектом.

Холекинетики повышают тонус ЖП и снижают тонус желчных путей и сфинктера Одди. Большинство этих ЛС обладают холесекреторным противовоспалительным эффектом:

- береберина бисульфат;
- синтетические: осалмид стимулирует образование и выделение желчи, снижает её вязкость, оказывает спазмолитическое действие на ГМК желчных протоков и сфинктеров, снижает холестерин в желчи;
- гидроксиметилникотинамид повышает образование и выведение желчи, обладает противомикробной активностью и т.д.

В терапевтическом арсенале для коррекции болевого синдрома и нормализации моторики ЖКТ и билиарного тракта в частности используют **релаксанты гладкой мускулатуры** нескольких групп:

- антихолинэргические средства: ЛС красавки, платифиллин, метацин. Особенностью их является выраженная индивидуальная зависимость релаксирующего тонуса парасимпатической НС, и широкий спектр ПР;

- неселективные миотропные спазмолитики за счет цАМФ зависимого уменьшения концентрации ионов кальция в гладкомышечной клетке, вызывают замедление контакта актина и миозина. Папаверин, дротаверин угнетают ФДЭ и блокируют аденозиновые рецепторы. Основным ЛС данной группы является дротаверин.

ЛС данной группы лишены холинолитических ПР, но в то же время являются неселективными для ЖКТ ЛС с универсальным, системным эффектом на всю гладкомышечную систему организма. Применение неселективных спазмолитиков у пациентов с гипомоторными и гипотоническими нарушениями билиарного тракта может усугубить моторнотопические нарушения желчевыводящих путей. ЛС этой группы применяются кратковременно и в основном при спастических состояниях.

Селективные миотропные спазмолитики релаксируют гладкую мускулатуру органов ЖКТ, являясь ЛС выбора для патогенетической терапии пациентов с заболеваниями билиарного тракта. Достоинством ЛС данной группы (**мебеверин**) является релаксирующая селективность в отношении сфинктера Одди, в 20-40 раз превышающая эффект от папаверина. При этом мебеверин (дюспаталин) нормализует мускулатуру кишечника, устраняет дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, не вызывая гипотонии. Эффект от применения мебеверина возникает через 20-30 мин и продолжается 12 ч. Использовать осторожно при беременности. Мебеверин в молоко не проникает. Выпускается в капсулах по 200 мг, назначается 2 раза в сутки (утром и вечером за 20 мин до еды). Побочные реакции отмечаются очень редко (кожные реакции, головокружения).

Показания к назначению мебеверина:

- кишечная колика различного генеза,
- синдром раздраженной толстой кишки,
- дискинезии панкреатобилиарной зоны функционального и органического происхождения (у лиц старше 12-ти лет функциональные расстройства ЖКТ сопровождаются болью в животе).

Холелитолитические ЛС – лекарственные средства способствующие медикаментозному растворению желчных камней.

Критерии назначения холелитолитических ЛС:

- камни только холестериновые;
- диаметр не более 2 см;
- сохранена сократительная функция ЖП;
- камни занимают не более 30% объема ЖП;
- отсутствуют противопоказания (активные гепатиты, циррозы печени, язва желудка и ДПК, почечная недостаточность);
- курс лечения от 4 месяцев до 2 лет.

В настоящее время применяют в основном урсодезоксихолевую (УДХК) кислоту, она уменьшает 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу, снижает синтез холестерина и уменьшают концентрацию его в желчи.

Режим дозирования: УДХК 10 мг/кг/сутки однократно всю дозу вечером перед сном, запивая жидкостями или напитками (вода, чай, соки, молоко и другие).

Гепатопротекторы – разнородная группа ЛС, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. ВОЗ не выделяет понятия «гепатопротекторы», наиболее близок к ним класс АТХ-классификации А05ВА «Средства, для лечения заболеваний печени, липотропные средства».

Основные области применения липотропных средств (гепатопротекторов):

- недостаточность функции печени на фоне хронического вирусного гепатита, цирроза печени;

- интоксикации гепатотропными ядами;

- алкогольная болезнь печени;

- неалкогольная болезнь печени (доброкачественный стеатогепатоз).

Классификация гепатопротекторов.

- аминокислоты и их производные: адеметионин (Гептрал), L-орнитина-аспартат (Гепатил, Гептор).

- производные дезоксихолевой кислоты: урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк, Урсосан, Урсокапс).

- флавоноиды: силимарин (Легалон, Карсил, Гепарсил, Силиверин).

- «эссенциальные» фосфолипиды: Эссенциале форте Н, Эссел форте, Эссенциалес-капс.

Каждая группа ЛС имеет свой уровень доказательности и класс рекомендаций. Поэтому не все из вышеперечисленных групп ЛС будут относиться к гепатопротекторам.

Области применения липотропных средств в клинической практике.

Гепатиты:

Острые токсические гепатиты (включая отравление гепатотропными ядами).

Хронические гепатиты и циррозы печени (включая гепатиты вирусной этиологии).

Гепатозы:

Неалкогольный стеатогепатоз.

Лекарственно обусловленная болезнь печени:

1. Лекарственные средства с прямой цитотоксичностью.

- фторированные анестетики (метоксфлуран, галотан, энфлуран);

- цитостатики (метотрексат);

- НПВС (парацетамол, индометацин, диклофенак, АСК);

2. Лекарственные средства с митохондриальной цитотоксичностью.

- стероидные гормоны (эстрогены, андрогены и анаболические стероиды);

- антибиотики (рифампицин, цефтриаксон, цефтазидим, тетрациклины, телитромицин);

- противотуберкулезные средства;

- антиретровирусные средства (НИОТ).

Требования к идеальному гепатопротектору:

- возможность уменьшать выраженное воспаление;

- подавление фиброгенеза (образование соединительной ткани);

- стимуляция восстановления печени;

- способность связывать или предупреждать образование повреждающих соединений;

- быстрое улучшение биохимических показателей;

- улучшение качества и продолжительности жизни;
- отсутствие токсичности.

Производные аминокислот: адеметионин.

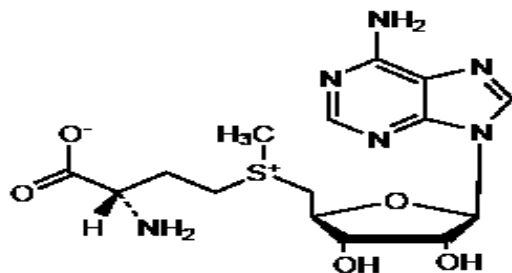


Схема 3. Химическое строение адеметионина.

Действующее вещество Адеметионин (S-Аденозил-L-метионин):

- аналог эндогенного вещества;
- встречается во всех живых организмах;
- распространен во всех тканях организма, где он участвует во многих биологических реакциях (больше всего в местах его образования и потребления – в печени и головном мозге);

Ежесуточно 8 г эндогенного адеметионина синтезируется в печени из аденозина (АТФ) и метионина с участием фермента адеметионинсинтетазы. При заболеваниях печени и депрессии развивается дефицит адеметионина. Например, при циррозе печени снижается синтез SАМе в печени. В свою очередь, снижение синтеза SАМе в печени – приводит к спонтанному развитию стеатоза печени. Экзогенный адеметионин восполняет дефицит эндогенного адеметионина и стимулирует его выработку в организме! Вещество открыто в 1952 г. Адеметионин образуется в организме из аминокислоты метионина и энергетической молекулы АТФ (аденозинтрифосфат).

На рынке находится Гептрал® (адеметионин) - оригинальный гепатопротектор, состоящий, в основном, из левовращающих изомеров. Организм человека состоит в основном из левовращающих изомеров молекул. Поэтому молекула Гептрала содержит в основном левовращающие изомеры. Получение чистых левовращающих изомеров вещества требует специальной технологии производства и высокого качества исходного вещества, что обуславливает высокую цену данного ЛС.

Механизм действия.

С помощью SАМе происходит окисление жирных кислот в митохондриях печени, а также трансформация триглицеридов, находящихся в печени, в ЛПОНП, которые затем попадают в кровь. Таким образом, достаточное количество SАМе обеспечивает нормальную концентрацию жирных кислот и триглицеридов в печени.

Адеметионин (SАМе) - активированная форма метионина, участвует в 3 типах реакций:

- обогащенная энергией метильная группа, обеспечивает протекание реакций метилирования и трансметилирования;
- является предшественником глутатиона, цистеина, таурина, КоА (транссουλфирование);
- активирует синтез полиаминов (аминопропилирование).

В результате чего происходит восстановление печени и её функций и улучшение общего самочувствия пациента. Именно реакции метилирования и адеметионин обеспечивают детоксикационные возможности организма, именно метилирование и адеметионин участвуют в репарации ДНК клетки. Более того расстройства метилирования

напрямую связаны с процессом старения, с повышением риска развития патологии печени, риска кардиоваскулярной патологии.

Регенерация:

За счёт реакции **транسمетилирования** адеметионин участвует в синтезе фосфатидилхолина – основного компонента мембран митохондрий и гепатоцита, что улучшает их текучесть и поляризацию. **Аминопропилирование** – стимуляция регенерации клеток за счёт синтеза клеточных органелл и печени в целом.

Детоксикация:

Транссульфурирование обеспечивает синтез глутатиона – основного антиоксиданта организма, нейтрализующего свободные радикалы, образующиеся при всех метаболических процессах в печени. Благодаря реакции **транسمетилирования** происходит биотрансформация токсических веществ и метаболизм лекарств.

Холеретическое действие:

Транссульфурирование обеспечивает синтез таурина, увеличивает растворимость желчных кислот. В результате восстановления клетки и её функций нормализуется холеретический эффект – образование желчи и выведение с ней продуктов метаболизма, разрешение внутривнутрипечёночного холестаза.

Антидепрессивное действие:

В результате реакции **транسمетилирования** происходит синтез серотонина и других нейромедиаторов, что приводит к улучшению общего самочувствия.

Таким образом, 3 типа реакций определяют 7 эффектов адеметионина: холеретический, холекинетический, антиоксидантный, детоксикационный, регенерирующий, нейропротективный, антидепрессивный.

Адеметионин - гепатотропное средство, имеющее высокий уровень доказательности (IA, IIb, см Раздел I, глава 3). Адеметионин - гепатопротектор с доказанной эффективностью в снижении уровня желчных кислот и трансаминаз в сыворотке крови, в снижении смертности при алкогольной болезни печени, в лечении депрессии (Таблица 101).

Таблица 101 - Производные аминокислот: адеметионин

Показание	Доказательная база	Уровень
Гестационный холестаз. Холестатическая желтуха	Мета-анализ 6 РКИ. Доказанное устранение зуда, снижение уровня желчных кислот и АлАТ, АсАТ в сыворотке. Наблюдается достоверное снижение срока госпитализации и потребности в специализированной помощи.	IA
Алкогольная болезнь печени, включая цирроз печени	Мета-анализ 8 РКИ. Положительный эффект затрагивал твердые клинические исходы: снижал общую смертность (OR=0,22-1,29), смертность вследствие печеночной недостаточности (OR=0,25-1,58) и достоверно снижал частоту трансплантаций печени.	IA
Лечение депрессии и остеоартроза	2 РКИ. По эффективности при депрессиях в дозах 400 мг/сут сопоставим с имипрамином (антидепрессант регулирующего действия). В дозе 1200 мг/сут сопоставим с целекоксибом 200 мг/сут у лиц с деформирующим остеоартрозом.	IIb

Фармацевтическая опека.

При пероральном приеме адеметионин метаболизируется и утилизируется в печени, восполняя его дефицит и стимулируя выработку. Биодоступность при приеме

внутри в таблетках – 5% (та часть, которая не метаболизировалась в печени), при внутривенном введении – 96%. Побочные реакции при использовании адеметионина не превышают частоты плацебо-эффектов. Типичными реакциями являются гастралгия, изжога, аллергические реакции. Наибольшая концентрация адеметионина – печень, головной мозг. Противопоказания: период беременности (I-II триместр) и лактации, гиперчувствительность.

Режим дозирования: 800 - 1200 мг (2 – 3 инъекции) в сутки в первые 14 дней внутривенно, затем внутрь курсами в 14-28 дней с месячными перерывами между курсами; 500 - 1500 мг (1 – 3 инъекции) в сутки в первые 14 дней внутривенно, затем внутрь курсами в 14-28 дней с месячными перерывами между курсами. При остеоартрозах с болевым синдромом, не купируемым приемом НПВС, 1200 мг/сутки совместно с НПВС (Таблица 102).

Таблица 102 – Торговые наименования ЛС адеметионина

Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
Гептрал	Abbott Laboratories S.A., Швейцария	табл. и пор д/инъекций 400 мг и 500 мг
Гептавер	ЛЭНС-Фарм, Российская Федерация	пор. д/инъекций 400 мг
ГепталНАН	РПУП "Академфарм", Беларусь	табл. 400 мг

Производные дезоксихолевой кислоты: урсодезоксихолевая кислота.

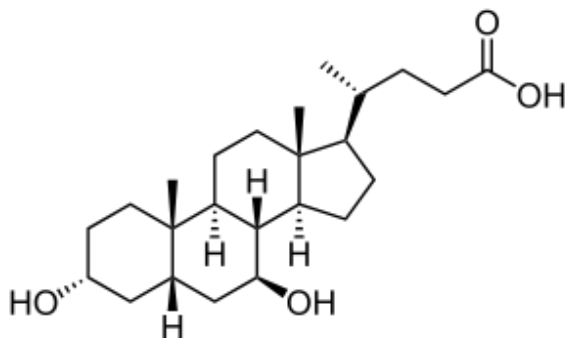


Схема 4. Химическое строение урсодезоксихолевой кислоты

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) идентифицирована как самостоятельное основное химическое соединение в сухой желчи китайского черного медведя около 80 лет назад. Первые документированные сообщения о положительном влиянии УДХК на функциональные пробы печени при биохимическом исследовании крови человека появились около 30 лет назад. Относится к гидрофильным желчным кислотам (т.н. третичные желчные кислоты), доля которых у человека не более 2% от общего пула.

Механизм действия: эндогенный регулятор апоптоза, участвует в передаче сигнала глюкокортикоидных и минералокортикоидных гормонов в ядро гепатоцита. Основные фармакологические эффекты: устраняет холестаз, образует мицеллы с холестерином, повышая его растворимость (Таблица 103).

УДХК – гепатопротектор с доказанной эффективностью в снижении печеночных ферментов в крови. Терапия УДХК безопасна, ведет к достоверному снижению уровня трансаминаз, ГГТП, сывороточных маркеров фиброза (по данным гистологии). Согласно данным мета-анализа 548 случаев УДХК на 33% снижает риск смерти у пациентов после трансплантации печени.

УДХК – гепатотропное средство, имеющее высокий уровень доказательности (IA, IIB, Таблица 66). Гепатотропный эффект УДХК выражен тем более, чем в большей степени повышен уровень билирубина и тромбиновое время, снижен уровень альбуми-

на. УДХК при приеме в течение 12 месяцев вызывает снижение на 15-20% ХС-ЛПНП независимо от приема статинов. УДХК активна как при прямой, так и митохондриальной цитотоксичности ксенобиотиков.

Таблица 103 - Эффекты УДХК и механизмы их реализации

Эффект	Механизм реализации
Антихолестатический	Активирует Ca^{2+} -зависимую протеинкиназу и стимулирует экзоцитоз из гепатоцита желчных кислот. Иницирует холерез богатый бикарбонатами и удаление кислот в ЖКТ.
Литолитический	Снижает секрецию холестерина в желчь. Образует мицеллы (жидкие кристаллы) с молекулами холестерина, повышая его растворимость.
Цитопротективный	Стабилизация мембран за счет встраивания в фосфолипидный бислой. Повышение текучести мембран и их устойчивости к воздействию токсичных факторов.
Гипохолестеринемический	Снижение синтеза ХС в гепатоцитах и его всасывания в кишечнике. Снижение экскреции ХС в желчь.
Регуляция апоптоза	Снижение уровня Ca^{2+} в цитоплазме гепатоцита. Регулирование уровня про- и антиапоптотических протеинов (Bcl-2 и других).
Антифибротический	Блокада цитолиза гепатоцитов. Подавление активности звездчатых клеток и коллагенообразования. Снижение эндогенной токсемии за счет подавления избыточного бактериального роста в кишечнике.
Антиканцерогенный	Снижение агрессивного воздействия токсичных ЖК на все отделы ЖКТ. Регуляция уровня апоптоза и мембранного потенциала клетки и митохондрии.
Иммуотропный	Снижение экспрессии антигенов HLA-I на гепатоците и HLA-II на холангиоците. Нормализация активности NK-клеток. Снижение продукции IgG и сенсibilизированных цитотоксичных Т-лимфоцитов.

Фармацевтическая опека.

Побочные реакции при использовании УДХК редки. Типичными дозозависимыми реакциями являются рвота и диарея. Для минимизации данных реакций оптимальной является дозировка по 250 мг (обеспечивает 4 уровня градации дозы на каждый грамм УДХК, точный подбор с шагом в 5 кг массы тела). Дозировка в 300 мг не обеспечивает оптимального уровня градации дозы (3 уровня градации дозы на грамм УДХК - подбор с шагом в 10 кг массы тела, Таблицы 104, 105).

Таблица 104 – Режим дозирования урсодезоксихолевой кислоты

Состояние	Режим применения
Холелитиаз (ЖКБ)	10-15 мг/кг в один прием, минимальный курс 6-12 месяцев. Прекращение приема через 6 месяцев после полного растворения камней.
Хр. гепатиты, НАСГ, АБП	10-15 мг/кг в 2-3 приема, курс 6-12 месяцев и более
Холестаз (ПБЦ и др.)	12-15 мг/кг (до 20-30 мг/кг) в 2-3 приема, курс 0,5-3,0 года и более
Билиарный рефлюкс	250 мг/сут на ночь курс 10-14 дней до 6 месяцев

Примечание: ЖКБ – желчно-каменная болезнь, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, АБП – алкогольная болезнь печени, ПБЦ – первичный билиарный цирроз.

Таблица 105 – Производные дезоксихолевой кислоты: урсодезоксихолевая кислота

Показание	Доказательная база	Уровень
Холестатические состояния Циррозы печени	Повышение выживаемости пациентов с ПБЦ без трансплантации печени в зависимости от степени выраженности отягощающих факторов риска (уровни билирубина, альбумина, ТВ).	IA
Алкогольная болезнь печени	Мета-анализ. Улучшение твердых клинических исходов: снижение общей смертности, смертности вследствие печеночной недостаточности и частоты трансплантаций печени	IA
НАСГ и метаболический синдром	3 РКИ. Улучшение твердых клинических точек: снижение частоты госпитализации. Мягких клинических точек: дополнительная нормализация целевых уровней холестерина	IIb
Холелитиаз	Мета-анализ. Растворение низкокальциевых (холестериновых камней) диаметром до 15 мм.	IA
Трансплантация печени	Мета-анализ. Повышение частоты приживаемости трансплантата и времени жизни трансплантата, снижение риска РТПХ-синдрома.	IA

Противопоказания: период беременности (I триместр) и лактации, рентгеноположительные (кальцинированные) желчные камни, терминальные стадии цирроза печени, тяжелая хроническая болезнь почек, панкреатит, воспалительные заболевания желчного пузыря и протоков.

Оригинальное ЛС урсодезоксихолевой кислоты Урсо на сегодняшний день не производится. Эталонным генериком в ЕС считается Урсофальк. В Таблице 106 приведены торговые названия некоторых ЛС урсодезоксихолевой кислоты.

Таблица 106 – Торговые наименования ЛС урсодезоксихолевой кислоты

Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска
УРСОФАЛЬК	Dr. Falk Pharma GmbH, Германия	Капсулы с крышечками по 250 мг
УРСОКАПС	УП «Минскинтеркапс», Беларусь	Капсулы мягкие по 250 мг
УРСОСАН	Pro.Med.CS Praha A.S., Чехия	Капсулы с крышечками по 250 мг
ХОЛУДЕКСАН	Sigma Pharmaceutical Ind., Египет	Капсулы с крышечками по 300 мг
УРСОРОМ	Rompharm Co. S.R.L., Румыния	Капсулы с крышечками по 250 мг

Флавоноиды: Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*, силимарин).

Рис. 43. Расторопша пятнистая

Синонимы: марьин чертополох, остро-пестрый, чертополох молочный. Расторопша относится к семейству сложноцветных Asteraceae (Compositae). Латинское родовое название растения - *Silybum* - происходит от греческого слова, которое переводится как "кисточка" (Рисунок 43). Видовое же название дано в честь Девы Марии. Расторопша пятнистая отличается от других видов чертополоха большими размерами и выраженными белыми жилками (пятнами) на листьях. По представлению средневековых

авторов прожилки представляют молоко святой деви Марии, отсюда и названия растения - *Silybum marianum* (лат.), Milk thistle (англ.), чертополох молочный. В медицинской практике используется более 2000 лет. Лекарственные средства расторопши пятнистой содержат в своем составе экстракт (или смесь биофлавоноидов) семян, основным компонентом которого является флавоноид силимарин. Силимарин представляет собой смесь флавоноидов: силибинина (А и В; 60%), силикрестина (20%), силидианина (15%), изосилибинина (А и В; 5%), изосиликрестина и таксифолина.

В настоящее время силимарин стал доступен в виде химически чистых лекарственных средств. Стандартизированный экстракт расторопши (чертополоха) по силимарину и силибинину был разработан в Европе компанией Rottapharm/Madaus в виде лекарственного средства Легалон (Legalon). В эталонном оригинальном силимарине – Легалоне, соотношение силибинина, силикрестина и силидианина - 3:1:1.

Следует отметить, что в настоящее время количественное определение силимарина в США и Европе проводят высокоточным методом ВЭЖХ. Устаревшие методики определения концентрации активного компонента (реакция с 2,4-динитрофенилгидразином), все еще находятся на вооружении производителей Восточной Европы, СНГ, стран Азии. Устаревшие количественные методы определения силимарина часто приводят к завышенной оценке содержания флавогликанов. Разница может составлять от 1,5 до 2 раз. Это определяет низкую эффективность ряда генерических лекарственных средств.

Таблица 107 – Фармакологическая активность силимарина

Вид эффекта	Характер эффекта	Компонент
Противовоспалительный эффект	Блокада ЛОГ-пути метаболизма АхК, в результате чего снижается синтез провоспалительных форм лейкотриенов.	Силибин Силимарин
Антиоксидантный эффект	Угнетение образования свободных радикалов гидроксильного типа (R-OH) и повышение активности супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы.	Силимарин
Генопротекторный эффект	Снижение интенсивности процессов синтеза ДНК за счет угнетения нуклеарного фактора κВ (NF-κВ), FKBP51-циклинзависимого, IGF-1-зависимого пути передачи сигнала и усиливается синтез РНК за счет стимуляции РНК-полимеразы I типа.	Силимарин
Противоопухолевый эффект	Торможение гиперэкспрессии ФНОα, снижение активности СОХ-2 и IL-1α, подавление активности циклин-зависимых киназ и MAPK/JNK-мессенджеров, замедление роста опухолевых клеток.	Силимарин

Одним из важных фармакологических эффектов силимарина является снижение интенсивности процессов синтеза ДНК за счет угнетения нуклеарного фактора κВ (NF-κВ). Впервые NF-κВ был описан в 1986 г. У млекопитающих семейство факторов транскрипции NF-κВ состоит из 5 членов: RelA (p65), RelB и c-Rel, NF-κB1 (p50 и предшественник p105), NF-κB2 (p52 и предшественник p100). Рецепторами, активирующими NF-κВ, являются рецепторы к ИЛ-1, ФНО-α, TLR, RANK, BAFF-R и др. В цитоплазме NF-κВ инактивирован белком IκB, для отделения которого требуется IκB-киназный комплекс (IKK). Освобожденный димер NF-κВ транслоцируется в ядро и активирует соответствующие гены, связываясь с определенными участками ДНК. Актив-

вация генов приводит к синтезу их продуктов (белков воспалительного ответа, цитокинов, металлопротеиназ и др.). Силибинин может, как угнетать активацию и предотвращать транслокацию в ядро, так и блокировать связь NF- κ B с ДНК, таким образом, предотвращая активацию генов и синтез их белков (цитокинов, интерлейкинов, факторов роста, ЦОГ и др.), которые участвуют в патогенезе поражения печени.

Доказана эффективность силимарина/силибинина при экспериментальном моделировании патологии печени:

- токсины грибов (α -аманитин, фаллоидин);
- токсины окружающей среды (бензапирен);
- лекарственные средства (парацетамол, эстрадиол, эритромицин, тетрациклин, противотуберкулезные средства);
- алкоголь;
- химические вещества (этионин, галактозамин, тиацетамид);
- органические растворители (четырёххлористый углерод);
- тяжелые металлы (празеодим, таллий, кадмий, свинец).

Доказательная база по использованию силимарина в клинической практике представлена в Таблице 108. Следует отметить, что силимарин является гепатотропным средством, имеющим достаточно высокий уровень доказательности (IA, IIB).

Таблица 108 – Флавоноиды: силимарин.

Показание	Доказательная база	Уровень
Отравления гепатотоксичными соединениями	Мета-анализ РКИ лечения отравлений аманитином с участием 452 пациентов. Снижает смертность с 18,3% до 9,8% ($p < 0,01$).	IA
Циррозы печени	Мета-анализ 4 РКИ. В 3 РКИ не было установлено твердого клинического эффекта (снижение смертности, частота и длительность госпитализаций), несмотря на улучшение биохимического профиля. В 1 РКИ отмечено снижение смертности от поражения печени на 7% (OR=0,3-0,9), без изменения частоты развития энцефалопатии, изменения общей смертности.	IIB
Алкогольная болезнь печени	Мета-анализ 6 РКИ. Несмотря на улучшение биохимических показателей (в 1 РКИ и данных гистологического исследования) не было установлено снижения смертности, частоты развития циррозов и энцефалопатий.	IIB
Вирусные гепатиты	Мета-анализ 13 РКИ с участием 818 пациентов. Нет доказательств изменения качества жизни, биохимического профиля, состояния печени по данным УЗ-сканирования. Вывод Cochrane Collaboration Hepatic Board в 2009 г – нет каких-либо доказательств эффективности при гепатите C.	IIIA

Таблица 109 – Торговые наименования ЛС на основе силимарина (расторопши)

ЛС	Производитель	Форма выпуска
Легалон	Madaus GmbH, Германия	Капсулы 70 и 140 мг
Карсил	Sopharma PLC, Болгария	Таблетки 35 мг
Гепарсил	Стирол, Украина	Капсулы 70 мг
Лепротек	Zdravlje, Сербия	Драже 35 мг
Силиверин	Aflofarm, Польша	Таблетки 70 мг
Силимарин	Eurofarmaco, Молдова	Капсулы 70 мг
Хепкарсил	Medica, Болгария	Капсулы 70 и 140 мг

Фармацевтическая опека.

Побочные реакции при использовании ЛС на основе силимарина редки. Применение в дозах 600-800 мг/сут в течение 6 месяцев сопровождалось развитием ПР в 1% случаев. Типичной реакцией было послабляющее действие, кишечные колики, тошнота и рвота. Особую осторожность следует соблюдать при внутripечечном холестазае!

Противопоказания: период беременности и лактации, гиперчувствительность к растениям семейства Сложноцветных.

Режим дозирования: 140 мг 2-3 раза в сутки не разжевывая таблетки. При отравлении аманитином силимарин в дозе 20 мг/кг веса в течение 24 ч.

Лекарственные взаимодействия: ингибирует активность цитохромов CYP2E1 и CYP2D6 (изменяет эффект галотана, изофлурана, севофлурана, энфлурана, метоксифлурана, ритонавира, дилтиазема, метопролола, трамадола, метформина, метоклопрамид, морфина, венлафаксина).

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

ЭФЛ (EPL) – не рассматриваются ВОЗ в качестве липотропных средств – т.е. не относятся к т.н. гепатопротекторам. В 1995 г радиоизотопным методом в эксперименте на животных было показано, что только 50% ЭФЛ включается в мембраны гепатоцитов. «Географический феномен»: доказательная база у человека включает в основном КИ в рамках РКИ на территории СНГ и отдельных стран Восточной Европы. По данным Ушкаловой Е.А., 2003 из 186 КИ только 18 были «двойными слепыми». 16 мая 2014 года комиссия по ЛС МЗ РБ исключило из инструкции по применению ЭФЛ показание «холестаз» (Таблица 110).

Таблица 110 – Эссенциальные фосфолипиды.

Показание	Доказательная база	Уровень
Цирроз печени	КИ. Достоверно лучшая динамика БХ-показателей. Увеличение продолжительности жизни в 1,44 раза или... на 15,6 дней в терминальную фазу.	IIIВ
Алкогольная болезнь печени	Анализ РКИ. При повторных гистологических исследованиях биоптатов эффект ЭФЛ не превосходит плацебо.	IIIВ
Лечение ХАГ на фоне HBV	3 РКИ. Улучшение клинической картины и гистоморфологической картины при включении в комплексную терапию. Оценка твердых точек – не известна.	IIIВ

Прочие липотропные средства.

Лив-52.

Смесь порошков сухих экстрактов 8 трав и оксида железа, обработанных над паром экстракта 10 растений.

Доказательная база в качестве гепатопротектора – отсутствует. Большинство публикаций относятся к периоду 1960-1980 гг. В 2000 г проведен анализ 50000 врачебных назначений в рамках НПЗ Тайваня «пациенты, получающие гепатопротекторы на основе силимарина и иных растительных комбинаций, гидролизатов печени, мультивитаминов, метионина чаще обращались за специализированной помощью». Среднегодовые затраты на восстановление здоровья у пациентов получавших гепатопротекторы данного перечня в 3 раза выше. В 2003 г опубликованы результаты РКИ Лив-52 при алкогольной болезни печени. Результат РКИ - эффект ЛС сопоставим с плацебо.

Л-орнитина-аспартат (гепатил, гептор).

- повышает активность ферментов синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах;

- повышает активность ферментов органификации аммиака в скелетных мышцах и нейронах;

- является субстратом цикла Карно;

Применяется для устранения печеночной энцефалопатии (ПА).

Режим дозирования: 20-40 г/сут в виде внутривенной инфузии со скоростью 5 г/час, затем внутрь по 18 г/сутки. Эффективность 40% (в начальных стадиях – 70-90%).

Общая доказательная база применения гепатопротекторов приведена в Таблице 111.

Таблица 111 – Доказательная база применения гепатопротекторов

Показание	Силимарин	Адеметионин	ЭФЛ	Л-орнитин-аспартат	УДХК
Гепатотропные яды	IA				
Лекарственные поражения печени		IA			
Циррозы печени, холестаз	IIВ	IA	IIIВ		IA
Алкогольная болезнь печени	IIВ	IA	IIIВ		IA
НАСГ					IIВ
Вирусные гепатиты	IIIА		IIIВ		
Депрессия и ОА		IIВ			
Энцефалопатия печеночная				IIА	
Трансплантация печени		IV			IA
Желчно-каменная болезнь					IA

Примечание: НАСГ – неалкогольный стеатогепатоз (неалкогольная болезнь печени); УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Слабительные лекарственные средства.

Запор – замедленное, затрудненное, редкое или систематическое неполное опорожнение кишечника (каловые массы обычно тверды). Запор обычно развивается при нарушении моторной функции толстой кишки, ослаблении естественных позывов на дефекацию, органических изменениях толстой кишки или окружающих её тканей, препятствующих нормальному продвижению кала.

Запор – опорожнение кишечника происходит три и менее раз в неделю.

Для лечения запоров применяют следующие **группы ЛС**:

1. Осмотические слабительные (неусвояемые сахара, солевые слабительные).
2. Средства, стимулирующие перистальтику кишечника (антрагликозиды, ЛС тормозящие всасывание воды из кишечника, синтетические слабительные).
3. Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого и стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс.
4. Средства, размягчающие каловые массы.

1. Осмотические слабительные содержат плохо всасывающиеся углеводы (лактозу) или высокомолекулярные полимеры (макрогол), способствующие увеличению секреции воды в просвет кишечника.

Лактулоза (Дюфалак) – синтетический полисахарид, снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25-50% и ослабляет симптомы печеночной энцефалопатии; стимулирует размножение молочнокислых бактерий (пребиотик) и перистальтику толстой кишки. В просвете кишечника лактулоза подвергается гидролизу с образованием молочной и муравьиной кислот, увеличивается осмотическое давление кишечного содержимого с повышением ее кислотности, развивается слабительное действие. ЛС практически не всасывается из ЖКТ (почками выводится около 3% дозы). Эффект развивается через 24-48 часов после приема ЛС. Рекомендуется при запорах у беременных (FDA B).

Побочные реакции: диарея, метеоризм, нарушение всасывание электролитов.

Макрогол (Форлак) образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишечника, увеличивает в нем осмотическое давление, нарушает всасывание воды и усиливает перистальтику. ЛС не всасывается и не подвергается биотрансформации. Слабительный эффект возникает через 24-48 часов. При приеме макрогола возможно появление коликообразных болей в нижних отделах живота и диареи. Эти ЛС показаны пожилым лицам и женщинам после гинекологических операций.

Макрогол (Bayer) слабительное средство, поддерживающее электролитный баланс организма:

- высокая эффективность и безопасность (не метаболизируется в организме, не обладает токсическими эффектами, не влияет на тонус миометрия);

- содержит уникальную смесь электролитов;

- хорошая переносимость;

- удобен в применении (100 мл жидкости на один прием).

Рекомендуется при запорах у беременных.

Солевые слабительные (Na^+ сульфат, Mg^+ сульфат, искусственная карловарская соль) практически не всасываются, повышают осмотическое давление, удерживая воду в кишечнике, вызывает его растяжение, что в конечном итоге приводит к усилению перистальтики на всем протяжении кишечника и учащению дефекации. Кроме того, они оказывают прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Действие начинается через 1-3 часа. ЛС назначают планово утром. В связи с быстрым действием, а также способностью задерживать всасывание токсинов из кишечника именно солевые слабительные назначаются при отравлениях, иногда в послеоперационном периоде.

2. Средства, стимулирующие перистальтику кишечника. ЛС тормозящие всасывание воды из кишечника и стимулирующие перистальтику вследствие раздражения хеморецепторов слизистой оболочки преимущественно толстой кишки. Это **антрагликозиды**, включающие ЛС листьев сенны (сеннозиды А+В) и сабура, корень ревеня, плоды жостера, кору крушины, касторовое масло. Слабительный эффект сенны обусловлен торможением абсорбции Na^+ , воды и стимуляцией секреции Na^+ и воды в просвет кишечника, что увеличивает кишечное содержимое и усиливает моторику кишечника. Эффект поступает через 8-10 часов после приема на уровне поперечно-ободочной кишки. ЛС не всасывается.

Корни и корневища ревеня тенгутского содержат антрагликозиды и таногликозиды, а также их свободные агликоны (хризофанол, реин, хризофановая кислота), смолы, красящие вещества.

Действие наступает через 8-10 часов после приема и обусловлено преимущественно эмодином, реином и хризофеновой кислотой, раздражающей рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и вызывающей усиление её перистальтики. Жостер слабительный (крушина слабительная) в плодах содержит антрахиноны и антранолы, сахара, пептиды, слизистые и красящие вещества, флавоноиды, горечи негликозидные. Рам-

ноцентрин, ксанторампетин, кемпферол обеспечивают, кроме слабительного, противовоспалительное действие ЛС.

Кора крушины ольховидной содержит антрагликозиды, дубильные вещества, органические кислоты, эфирное масло, сахара, алкалоиды. Слабительное действие крушины обусловлено в первую очередь антрагликозидами и хризофеновой кислотой.

Касторовое масло – ЛС получаемое из семян растения клещевины. При приеме внутрь в тонкой кишке под действием панкреатической липазы оно гидролизуется с выделением глицерина и рицинолевой кислоты, вызывающей раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника на всем его протяжении, приводя к усилению перистальтики. Слабительный эффект наступает через 3-6 часов после приема. Касторовое масло противопоказано беременным, а также матерям, кормящим грудью. Категория риска по FDA для плода при применении касторового масла - «Х» (сокращение мускулатуры матки, повышение тонуса миометрия, тератогенный эффект – нарушения развития плода).

Синтетические слабительные (бисакодил, натрия пикосульфат). **Бисакодил** дополнительно обладает ветрогонным эффектом, а раздражая рецепторы слизистой оболочки толстой кишки, повышает секрецию слизи и усиливает перистальтику. Противопоказан при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. В 1998 г. FDA заказало исследования по мутагенности бисакодила, учитывая его схожесть с фенолфталеином.

Натрия пикосульфат (гутталакс, регулакс и др.) в кишечнике под влиянием сульфатпроизводящих бактерий подвергается гидролизу с образованием свободного дифенола, раздражающего рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и стимулирующего её перистальтику. ЛС не всасывается. Эффект развивается через 6-12 часов после приема. Не рекомендуется назначать при повышенной чувствительности к ЛС сенны, острых воспалительных заболеваниях органов пищеварения. Можно вызвать не продолжительные коликообразные боли в области кишечника. Назначают при дискинезии толстой кишки по гипотоническому типу, при старческих запорах.

3. Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (сорбитол, ламинарии слоевища, отруби, льняное семя). **Ламинарии слоевища** (морская капуста – бурая водоросль) интенсивно набухает в просвете кишечника, что приводит к раздражению рецепторов кишечника и ускорению его опорожнения. ЛС противопоказано при повышенной чувствительности к йоду. Другие средства, увеличивающие объем и стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс (пшеничные отруби, мукофальк). **Мукофальк** – гранулы для приготовления пероральной суспензии с запахом яблока или апельсина, представляющие собой гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника и удерживающие воду в количествах, значительно превышающих их массу. ЛС предупреждает сгущение кишечного содержимого и тем самым облегчает опорожнение кишечника. В ЖКТ практически не всасывается.

4. Средства, размягчающие каловые массы (вазелиновое, миндальное и оливковое масла, докузат натрия), облегчают их продвижение по кишечнику.

ЛС, применяемые при диарее.

Диарея (понос) – частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жирных каловых масс более 200 г/сутки. Любая диарея – клиническое проявление нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Диарея – опорожнения кишечника происходит три и более раз в сутки;

В патогенезе диареи участвуют 4 механизма:

- кишечная гиперсекреция;
- повышение осмотического давления в полости кишки;
- ускорение перистальтики кишечника;
- кишечная гиперэкссудация.

Острая диарея длится до 2 недель, а хроническая – более 2 недель. Тактика применения ЛС при диарее зависит от выраженности основного и сопутствующего заболеваний.

В настоящее время при диарее применяются:

- **антибактериальные средства** (интетрикс, норфлоксацин, рифаксимин и др.) при подозрении на бактериальную этиологию. При так называемой диарее путешественников лучшим ЛС является норфлоксацин 400 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки за день до отъезда, в течение всего периода и еще 2 дня после возвращения (но не более 21 дня) или невсасывающий антибиотик рифаксимин (Альфа-нормикс) – 400 мг 2-3 раза в сутки 7 дней, 3 месяца подряд.

- **бактериальные ЛС** для восстановления нормального соотношения в кишечнике микроорганизмов. Бактисубтил представляет собой культуру бактерий УР-5832, хилак форте - беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ нормальной микрофлоры кишечника, энтерол содержит лиофилизат бактерий *Saccharomyces boulardii* (симбиотик), линекс содержит не менее $1,2 \times 10^7$ живых молочнокислых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum*, *Enterococcus faecium* (пробиотик).

Пробиотики (Линекс и др.) содержат в 1 капсуле нормальную микрофлору кишечника. Применяется в 2-х формах: для взрослых и детей. ЛС восстанавливает нормальный состав микрофлоры тонкого и толстого кишечника, устраняя проявления дисбактериоза, профилактика и лечение кишечных расстройств. Кроме этого, ЛС укрепляют и поддерживают иммунитет системы пищеварения, опосредованно положительно влияя на системный иммунитет, способствуют детоксикации организма.

Смекта содержит активное вещество диоктаэдрический смектит, который обладает выраженными адсорбирующими свойствами. ЛС стабилизирует слизистобикарбонатный барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи и препятствует её раздражению пищеварительными ферментами. Смекта защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного влияния ионов водорода, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов и т.д.

Аттапуллит представляет собой природный коллоидный алюмиевомагниевоый силикат, обладающий противодиарейной, адсорбирующей и обволакивающей активностью. В кишечнике аттапуллит образует пленку, адсорбирует токсины, некоторые бактерии, способствует нормализации кишечной микрофлоры, уменьшает степень воспалительной реакции слизистой кишечника. ЛС практически не всасывается из кишечника. Не применяют детям до 6 лет, при гиперчувствительности к нему, при амёбной дизентерии. Может нарушить всасывание других ЛС.

Регуляторы двигательной активности желудка и кишечника – лоперамид, дифеноксилат, октреотид. **Дифеноксилат** (ломотил, реасек) обладает небольшим центральным морфиноподобным эффектом. Действие на кишечник: усиливает сегментирующие сокращения тонкой кишки, нормализует двигательную активность толстой кишки. В настоящее время используется более эффективное производное дифеноксилата и нейролептика галоперидола - **лоперамид** (Имодиум). Хотя ЛС действует на опиоидные рецепторы, оно практически лишено наркотических свойств. Лоперамид связывается с опиоидными рецепторами в кишечнике, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, тем самым снижает тонус и моторику мышечной оболочки, повышает тонус анальных сфинктеров. Около 40% дозы лоперамида всасывается в кишечнике, на 95% связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация лоперамида в крови достигает через 5 часов. ЛС не проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, метаболиты выделяются с желчью, в просвет кишечника, и выводятся с калом. Т-50 составляет 9-14 часов.

Режим дозирования: первая доза 4 мг, а далее после каждого стула по 2 мг. Максимальная средняя доза 16 мг.

Противопоказания к применению: кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к ЛС, I триместр беременности.

Побочные реакции: головная боль, чувство усталости, запоры.

Октреотид – единственный российский синтетический аналог соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами и значительно большей продолжительностью действия. ЛС способствует уменьшению секреции и двигательной активности кишечника. Октреотид после п/к введения быстро всасывается, пик концентрации (5,2 мг/мл) при введении в воде 100 мг достигается в течение 25-30 минут; 65% введённой дозы связывается в плазме с липопротеинами и меньше с альбуминами; выводится почками (32% в неизменённом виде). Т-50 равен 100 минут, длительность действия – около 12 часов. Противопоказан при беременности.

Лекарственные растения, как противодиарейные средства: анис обыкновенный, бессмертник песчаный, девясил высокий, душица обыкновенная, зверобой обыкновенный, кориандр посевной, коровяк лекарственный, лапчатка прямостоячая, мать и мачеха обыкновенная, мелисса лекарственная, ромашка лекарственная, солодка голая, сушица топяная, тысячелистник обыкновенный, черника, черёмуха обыкновенная и др. Применяются в виде сборов длительное время при неустойчивом стуле.

Глава 11

Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза.

Клиническая фармакология противоанемических лекарственных средств

Гемостаз представляет собой динамическое равновесие между свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической системами в кровеносных сосудах. Повреждение сосудистой стенки запускает сложный ряд событий, вовлекающих тромбоциты, эндотелиальные клетки и факторы свертывания, который приводит к образованию тромбоцитарно-фибринового сгустка. В то же время физиологические антикоагулянты и фибринолитические системы активируются продуктами коагуляционного каскада, чтобы предотвратить избыточное тромбообразование.

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ. При повреждении эндотелия сосудов, которое может быть вызвано различными факторами (включая механическую травму, инфекции, атеросклеротические изменения сосудистой стенки и др.), антитромбогенные свойства эндотелия снижаются (нарушается синтез простациклина и NO) и создаются условия для формирования тромба.

К месту повреждения сосудистой стенки прикрепляются тромбоциты посредством адгезии к субэндотелиальному коллагену и фактору фон Виллебранда через гликопротеиновые рецепторы Ia и Ib, соответственно. Адгезированные тромбоциты активируются (дисковидные тромбоциты становятся распластанными с множеством отростков (псевдоподий)) и высвобождают тромбоксан A_2 , аденозиндифосфат (АДФ), адреналин и серотонин, которые активируют и привлекают тромбоциты к месту повреждения сосудистой стенки.

АДФ стимулирует пуринергические рецепторы в мембране тромбоцитов, сопряжённые с Gi-белками, вызывая угнетение аденилатциклазы, снижение уровня цАМФ и повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов.

При активации тромбоцитов также повышается активность фосфолипазы A_2 , которая участвует в образовании арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран тромбоцитов. В тромбоцитах из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы сначала синтезируются циклические эндопероксиды (простагландины G_2/H_2), из которых при участии тромбоксансинтазы образуется тромбоксан A_2 . Тромбоксан A_2 стимулирует тромбоксановые рецепторы в мембране тромбоцитов, сопряжённые с Gq-белками. В результате активируется фосфолипаза C и увеличивается образование инозитол-1,4,5-трифосфата, который способствует высвобождению Ca^{2+} из кальциевого депо тромбоцитов. Тромбоксан A_2 также вызывает повышение концентрации Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов, приводя к вазоконстрикции.

Повышение Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов вызывает изменение конформации мембранных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, в результате чего они приобретают способность связывать фибриноген. Связывание фибриногена с гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa на поверхностях соседних тромбоцитов формирует тромбоцитарные агрегаты. Активированные гликопротеиновые рецепторы также обеспечивают связывание других адгезивных молекул (фактор фон Виллебранда и фибронектин).

Тромбоцитарный тромб становится более прочным благодаря нитям фибрина, который образуется в процессе свертывания крови. Основными участниками этого процесса являются факторы свертывания крови.

Активированные тромбоциты предоставляют фосфолипидную контактную поверхность для взаимодействия фактора Ха, активированного комплекса (включающего факторы IXa, VIIIa и Ca^{2+}) и протромбиназного комплекса (включающего факторы Ха, Va и Ca^{2+}), которые совместно усиливают образование тромбина (фактор IIa). Тромбин активирует тромбоциты и запускает дальнейший каскад коагуляции.

Агрегации тромбоцитов препятствуют простагландин (I_2 , образуется из циклических эндопероксидов с помощью простагландинсинтетазы) и эндотелиальный релаксирующий фактор (монооксид азота NO), которые высвобождаются в кровоток эндотелиоцитами. Простагландин стимулирует простагландиновые рецепторы в мембране тромбоцитов и сопряженную с ними аденилатциклазу. В результате в тромбоцитах повышается уровень цАМФ, снижается концентрация Ca^{2+} , что препятствует изменению конформации гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Однако при повреждении эндотелия синтез этих веществ снижается и на таком фоне действие индукторов агрегации (тромбоксан A_2 , АДФ, адреналин, серотонин, тромбин) становится доминирующим.

СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА. Плазменные факторы свертывания синтезируются в печени и циркулируют в крови в неактивной форме. Комплекс «тканевый фактор-фактор VIIa» играет ключевую роль в инициации коагуляционного каскада и образовании тромбина. После повреждения сосудистой стенки тканевый фактор в присутствии ионов Ca^{2+} связывается с фактором VII и активирует его до VIIa. Затем комплекс «тканевый фактор-фактор VIIa» активирует фактор X до Xa через активацию фактора IX до IXa. Продолжительная активация фактора X требует комплекса из антигемофильных факторов IXa и VIIIa

Фактор Xa способствует появлению тромбина (фактор IIa) из протромбина (II). Тромбин затем превращает циркулирующий в крови растворимый белок фибриноген (фактор I) в нерастворимый фибрин, который стабилизирует тромбоцитарный сгусток. Фибриновые нити образуют сеть, которая задерживает циркулирующие в крови эритроциты. Формируется так называемый красный тромб.

Другой путь (внутренний) образования тромбина из протромбина запускается активацией фактора XII вследствие его контакта со свободными поверхностями. Тромбин активирует фактор XIII, который стабилизирует молекулы в нерастворимом фибриновом сгустке. Тромбин также способствует миграции тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток в месте повреждения сосудистой стенки.

Агрегация тромбоцитов и свертывание крови представляют взаимосвязанные процессы. Преобладание того или иного процесса в механизме тромбообразования зависит от калибра сосуда и скорости кровотока. Агрегация тромбоцитов имеет большее значение для формирования тромбов при высокой скорости кровотока, т.е. в артериях. В венозных сосудах, где скорость кровотока невелика, преобладает процесс свертывания крови.

АНТИСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА. Свертыванию крови противодействуют вещества, которые являются естественными ингибиторами факторов свертывания крови. Существует три группы физиологических ингибиторов гемостаза в плазме:

- кинины (ингибиторы панкреатического трипсина);
- серпины (ингибиторы сериновых протеаз);
- α_2 -макроглобулины.

Назначение гепарина приводит к высвобождению из эндотелия ингибитора тканевого фактора в циркулирующей крови. Ингибитор тканевого фактора (член семейства кининов) связывает фактор Xa, а затем инактивирует тканевый фактор.

Важными членами семейства серпинов являются антитромбин III, протеины C и S. Антитромбин III – главный ингибитор тромбина, факторов Xa и IXa. Гепарин как кофактор антитромбина III ускоряет инактивацию тромбина и фактора Xa. Протеины C и S – основные ингибиторы факторов Va и VIIIa. Тромбин активирует протеин C связыванием тромбомодулина, который активирует протеин C на поверхности эндотелиальных клеток.

α_2 -макроглобулин выступает в роли ингибитора протеаз, таких как плазмин.

Таким образом, антисвертывающая система способствует поддержанию крови в жидком состоянии даже при локальном образовании тромбов в месте повреждения сосуда.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА. Последующая судьба образовавшегося тромба зависит от активности фибринолитической системы, которая осуществляет лизис фибриновых тромбов. Система состоит из плазминогена, пламина (фибринолизина) и их соответствующих модуляторов. Фибринолиз в основном регулируется ферментами тканевого активатора плазминогена (ТАП). Циркулирующий ТАП находится в неактивном состоянии. После внедрения в сгусток фибрина, он превращает фибрин-связанный плазминоген в пламин, который разрушает фибриновый тромб. Плазминоген и пламин регулируются различными ингибиторами, включая ингибиторы активации плазминогена -1, -2 и -3 и α_2 -антипламин.

Классификация лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза

Нарушение процессов агрегации тромбоцитов и свертывания крови, а также повышение активности фибринолитической системы могут привести к кровоточивости, а чрезмерная активация этих процессов или угнетение фибринолиза – к тромбозу. Тромбозы могут быть причиной инфаркта миокарда (тромбоз коронарных артерий), ишемического инсульта (тромбоз сосудов мозга) и т.д. Венозные тромбозы могут быть причиной тромбоэмболии легочной артерии.

Все названные состояния требуют фармакокоррекции. Практическое значение имеют следующие группы средств, влияющие на кровоточивость и тромбообразование:

1. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов:

- снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)

2. Средства, влияющие на свертывание крови:

- средства, снижающие свертывание крови (антикоагулянты);
- средства, повышающие свертывание крови (гемостатики).

3. Средства, влияющие на фибринолиз:

- фибринолитические (тромболитические) средства;
- антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза).

Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)

С того времени, как стала известна ключевая роль тромбоцитов в патогенезе артериальных тромботических расстройств, эти клетки стали терапевтической мишенью. Основная направленность действия антиагрегантов, которые в настоящее время применяют в клинической практике, в основном связана с устранением действия тромбосана A_2 и АДФ, а также с блокадой гликопротеиновых рецепторов $Pb/IIIa$ мембран тромбоцитов. Используют также вещества, которые повышают концентрацию цАМФ в тромбоцитах и, следовательно, снижают в них концентрацию Ca^{2+} .

Классификация антиагрегантов:

1. Средства, ингибирующие синтез тромбосана A_2 :

- ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота);

2. Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты (клопидогрел, прасугрел).

3. Средства, блокирующие гликопротеиновые рецепторы $Pb/IIIa$ мембран тромбоцитов:

- моноклональные антитела (абциксимаб);
- синтетические блокаторы (эптифибатид, тирофибан).

4. Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов (дипиридамол, пентоксифиллин).

Средства, ингибирующие синтез тромбоксана А₂

Ацетилсалициловая кислота (АСК, Аспирин) (производное салициловой кислоты) оказывает наряду с противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим эффектом антиагрегантное действие. В настоящее время АСК является «золотым стандартом» антитромбоцитарных препаратов, используемых для предотвращения и лечения артериальных тромбозов, имея наилучшее соотношение «польза-риск» и «цена-качество».

Фармакодинамика. АСК (в низких дозах, см. ниже) необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) 1-го типа (вызывая ацетилирование фермента) и нарушает образование из арахидоновой кислоты циклических эндопероксидов, предшественников тромбоксана А₂ и простациклина. Человеческие тромбоциты экспрессируют только ЦОГ-1. АСК – относительно селективный ингибитор ЦОГ-1, с приблизительным ингибированием в 200 раз больше ЦОГ-1, чем ЦОГ-2. Путем подбора соответствующих доз и режима дозирования можно добиться действия АСК преимущественно на синтез тромбоксана А₂. Это связано с существенными различиями между тромбоцитами и эндотелиальными клетками.

Тромбоциты не способны синтезировать циклооксигеназу *de novo*, поэтому при необратимом ингибировании циклооксигеназы нарушение синтеза тромбоксана А₂ сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита (7-10 дней). Однако вследствие образования новых тромбоцитов из мегакариоцитов костного мозга антиагрегантное действие АСК продолжается меньший период времени, и для достижения стабильного эффекта АСК назначается 1 раз в сутки. Кроме того, АДФ, адреналин и тромбин все еще могут активировать тромбоциты. В эндотелиоцитах происходит ресинтез циклооксигеназы, вследствие чего ее активность восстанавливается уже через несколько часов после применения АСК. Поэтому при назначении АСК 1 раз в сутки не происходит существенного снижения синтеза простациклина.

Кроме того, АСК приблизительно на 30% подвергается пресистемному метаболизму, вследствие чего ее концентрация в системном кровотоке ниже, чем в портальной крови. В результате на тромбоциты, циркулирующие в портальной кровотоке, АСК действует в более высоких концентрациях, чем на эндотелиоциты системных сосудов. Поэтому для подавления синтеза тромбоксана А₂ в тромбоцитах необходимы меньшие дозы АСК, чем для подавления синтеза простациклина в эндотелиоцитах. При увеличении дозы АСК угнетение синтеза простациклина становится более выраженным, что может привести к уменьшению антиагрегантного эффекта. В связи с указанными особенностями АСК в качестве антиагреганта рекомендуют назначать в небольших дозах (обычно 75-150 мг) 1 раз в сутки.

Действие АСК на функцию тромбоцитов проявляется удлинением времени кровотечения у пациентов, которые его принимают.

АСК обладает также свойствами антикоагулянта: уменьшает в крови концентрацию зависимых от витамина К факторов II, VII, IX и X, повышает фибринолитическую активность плазмы.

Фармакокинетика. АСК быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), частично гидролизуются до салициловой кислоты при первом прохождении через печень и распространяется по большинству тканей организма. Салициловая кислота слабо ингибирует ЦОГ, но имеет более продолжительный $t_{1/2}$ (период полуэлиминации) = 2-3 часов, чем АСК (15-20 мин). После перорального приема АСК появляется в сыворотке через 5-30 мин, пик её концентрации наблюдается в течение часа. Как правило, применяется после ужина (для уменьшения побочного действия на желудок и максимального антиагрегантного эффекта в ранние утренние часы, когда максимален риск тромбообразования). АСК, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, всасывается медленнее. АСК, создавая в крови воротной вены высокую концентрацию, значительно тормозит агрегацию тромбоцитов в этом отделе кровообращения. В крови АСК связана

с белками (90-95%). Кислота салициловая и ее конъюгаты экскретируются почками, при почечной недостаточности салицилаты кумулируют. Гемостаз возвращается в норму приблизительно через 36 часов после применения последней дозы АСК.

Клиническое применение. Как антиагрегант АСК используется для профилактики тромбозов коронарных сосудов (при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда – применение АСК сопровождается уменьшением числа летальных исходов, площадь инфаркта), церебральных артерий (для профилактики ишемического инсульта) и периферических сосудов, при аортокоронарном шунтировании и коронарной ангиопластике, после протезирования клапанов сердца (АСК менее эффективна в сравнении с антикоагулянтами), при диабетической ретинопатии. АСК в большей степени предупреждает развитие артериального тромбоза, чем венозного!

Применение АСК сокращает число случаев повторного инфаркта миокарда у 30% пациентов, развитие осложнений после инфаркта, инсульта, летального исхода вследствие этих причин – у 25% пациентов. Для быстрого достижения терапевтического уровня в крови, особенно у пациентов с острым коронарным синдромом, рекомендуется разжевать таблетку АСК (желательно, без кишечнорастворимой оболочки) в нагрузочной дозе (325 мг). Последующие дозы (160-325 мг/сут) следует принимать в течение срока госпитализации.

АСК используют и в сочетании с другими антитромбоцитарными средствами (например, антагонистами АДФ) или антикоагулянтами (гепарином или варфарином).

Определено, что 30-40% пациентов с острым коронарным синдромом резистентны к антиагрегантному влиянию АСК (аспиринорезистентность). Один из механизмов аспиринорезистентности включает синтез тромбоксана A_2 в макрофагах при участии ЦОГ-2. Макрофаги инфильтрируют пораженную атеросклерозом сосудистую стенку и мало реагируют на воздействие АСК.

Основные побочные реакции АСК связаны с угнетением циклооксигеназы. При этом нарушается образование простагландинов E_2 и I_2 (простациклина), которые оказывают гастропротекторное действие. В результате даже при непродолжительном применении АСК может вызвать повреждение эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенный эффект). АСК дозозависимо увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения и внутримозгового кровоизлияния. При применении АСК возможны и другие геморрагические осложнения. Избирательное ингибирование циклооксигеназы приводит к активации липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты и образованию лейкотриенов, обладающих бронхоконстрикторными свойствами. У пациентов с бронхиальной астмой АСК может провоцировать начало приступа («аспириновая астма»). Возможны аллергические реакции. АСК также может вызывать тромбоцитопению, лейкопению, гемолиз, анемию, бронхоспазм, бронхиальную астму, обратимое поражение печени, гиперкальциемию, обострение подагры.

АСК противопоказана при индивидуальной непереносимости, гемофилии, указаниях в анамнезе на желудочно-кишечные кровотечения, пептическую язву или другие потенциальные источники желудочно-кишечного и урогенитального кровотечения, тяжелой почечной недостаточности, гипопротромбинемии, тромбоцитопении, анемии, ангионевротическом отеке в анамнезе, тяжелых заболеваниях печени, бронхиальной астме, полипах носа, беременности, кормлении грудным молоком.

Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты

Клопидогрел (производное тиенопиридина) блокирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов без воздействия на ЦОГ и рецепторы $Pb/IIIa$. Из-за разного механизма действия клопидогрел оказывает синергичные эффекты при совместном использовании с АСК или антагонистами гликопротеиновых рецепторов $Pb/IIIa$.

Фармакодинамика. Антиагрегантный эффект клопидогрела связан с образованием активного тиольного метаболита, который необратимо и селективно нарушает

взаимодействие АДФ с пуринаргическими рецепторами P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов. Это приводит к устранению стимулирующего действия АДФ на тромбоциты и снижению в них концентрации цитоплазматического Ca²⁺. Связывание фибриногена с тромбоцитами предотвращается без модификации гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Клопидогрел также тормозит освобождение из тромбоцитов Р-селектина, обеспечивающего их агрегацию с лейкоцитами.

Фармакокинетика. При курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается, абсорбция составляет около 50%, максимальная концентрация достигается примерно через 45 мин после приема. Клопидогрел обратимо связывается с белками плазмы (на 98%).

Интенсивно метаболизируется в печени двумя путями – первый, осуществляемый с помощью эстераз, приводит к гидролизу клопидогрела с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% циркулирующих метаболитов); второй путь осуществляется с помощью изоферментов CYP2C19 цитохрома P450 с образованием активного метаболита клопидогрела – тиольного производного. Поскольку CYP2C19 проявляет генетический полиморфизм, активация клопидогрела и, следовательно, его антитромбоцитарное действие демонстрируют высокую индивидуальную вариабельность. Выявлено, что некоторые пациенты не отвечают на терапию клопидогрелем. Также омепразол, ингибитор CYP2C19, снижает метаболическую активацию клопидогрела и его антиагрегантное действие. Выведение клопидогрела – через почки и приблизительно 46% – через кишечник. t_{1/2} клопидогрела – 8 ч.

Ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается уже через 2 часа после приема нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела, максимальный эффект достигается через 4–7 дней. После отмены препарата действие его сохраняется в течение 7–10 дней из-за необратимой блокады пуринаргических рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов.

Клиническое применение. Применяется клопидогрел в основном по тем же показаниям, что и АСК. Исследование клопидогрела и АСК у пациентов с риском развития ишемических событий (исследование CAPRIE) показало, что применение клопидогрела сопровождалось меньшим годовым риском развития первичных ишемических событий, чем применение АСК.

У пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и/или диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут достоверно снижает риск развития сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность).

Клопидогрел является заменой АСК при его недостаточной эффективности (аспиринорезистентность). Также его назначают совместно с АСК пациентам с острым коронарным синдромом или после коронарной реваскуляризации.

При остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) прием клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг/сут) в сочетании с АСК в дозе 75–325 мг/сут и прочей стандартной терапией достоверно и независимо от других видов лечения снижает риск развития сосудистых осложнений.

При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST прием клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг однократно в течение первых 12 ч заболевания, затем 75 мг/сут) в сочетании с АСК (нагрузочная доза 150–325 мг, затем по 75–162 мг/сут), фибринолитической терапией и, по показаниям гепарином, уменьшает частоту окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии, повторного инфаркта миокарда и смертельных исходов.

Клиническое исследование ACTIVE-A показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, но не применяли непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом АСК и плацебо) уменьшал суммарную частоту инсуль-

та, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии или сосудистой смерти в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Основные побочные реакции. Желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический инсульт, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, боли в животе, диспепсия, гастрит, кожная сыпь.

Клопидогрел противопоказан при индивидуальной непереносимости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелых заболеваниях печени и системы крови, кровотечениях, беременности, в периоде грудного вскармливания, детям до 18 лет.

Прасугрел представляет собой мощный и быстродействующий блокатор пуринергических рецепторов P2Y₁₂, который используется при острых коронарных синдромах. Прасугрел является пролекарством, но быстрее всасывается и более полно активируется, что приводит к мощному ингибированию агрегации тромбоцитов. Хотя изофермент CYP2C19 также вовлечен в активацию прасугрела, снижение ответа, вызванное омепразолом или генетическим полиморфизмом, выражено в меньшей степени в сравнении с клопидогрелем. Благодаря быстрому действию, прасугрел особенно подходит для применения при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. Также является предпочтительным тиенопиридином у пациентов с острым коронарным синдромом при проведении ангиопластики с или без установки стента. В исследовании TRITON сравнивали прасугрел с клопидогрелем при инфаркте миокарда. В группе прасугрела было отмечено снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 19%, а также тромбоза стента. При этом отмечены также более частые и более серьезные кровотечения. Пациенты с ишемическим инсультом в анамнезе подвержены большему риску внутричерепного кровоизлияния. Прасугрел противопоказан таким пациентам. Доза прасугрела составляет 10 мг 1 раз в сутки внутрь; 5 мг/сутки для пожилых людей или тех, у кого масса тела менее 60 кг; в срочной ситуации может быть назначена нагрузочная доза 60 мг.

Средства, блокирующие гликопротеиновые рецепторы P_{1b}/P_{1a} мембран тромбоцитов.

Гликопротеиновые рецепторы P_{1b}/P_{1a} являются специфичными для тромбоцитов, представляют собой адгезивный рецептор на поверхности тромбоцитов для фибриногена и фактора фон Виллебранда, через который агонисты (коллаген, тромбин, АДФ, тромбоксан A₂) индуцируют агрегацию тромбоцитов. Антагонисты рецепторов P_{1b}/P_{1a} блокируют индуцированное связывание фибриногена и других адгезивных факторов. Адгезия и агрегация тромбоцитов ингибируются необратимо.

Абциксимаб представляет собой химерные антитела, состоящие из Fab-фрагментов мышиных антител против гликопротеиновых рецепторов P_{1b}/P_{1a} в комплексе с Fc-фрагментом иммуноглобулина человека.

Фармакодинамика. Необратимо блокирует рецепторы P_{1b}/P_{1a} на тромбоцитах и нарушает связывание с рецепторами активаторов адгезии и агрегации (фибронектина, фактора фон Виллебранда и фибриногена). Антиагрегантное действие сохраняется в течение 48 ч. Ингибирование агрегации тромбоцитов приводит к уменьшению образования тромбина. Антитромбоцитарный эффект дозозависимый. Существует связь между процентным соотношением блокируемых рецепторов и ингибированием агрегации тромбоцитов: для достижения клинического эффекта более 90% рецепторов должны быть заблокированы.

Фармакокинетика. При внутривенном введении постоянная концентрация абциксимаба в плазме поддерживается только при условии непрерывной инфузии, а после ее прекращения падает в течение 6 ч быстро, а затем медленно, на протяжении 10 дней, что обусловлено наличием фракции, связанной с тромбоцитами. Внутривенное болюсное введение приводит к угнетению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Через 2 ч после введения высоких доз блокируется более 80% рецепторов GP_{1b}/P_{1a}.

Среднее время кровотечения увеличивается до 30 и более мин. После прекращения инфузии агрегация нормализуется через 48 ч, время кровотечения – через 24 ч.

Клиническое применение. Абциксимаб вводят непрерывно в вену при:

1. Острый Q-инфаркт миокарда в течение 12 ч после его начала, постинфарктная стенокардия, нестабильная стенокардия.

2. Состояние после ангиопластики коронарных артерий или атерозктомии для предотвращения острых кардиальных ишемических осложнений у пациентов с высоким риском реокклюзии оперированного сосуда (наличие интракоронарного тромба, протяженность повреждения более 20 мм).

Для безопасной терапии определяют активированное частичное тромбопластиновое время, гематокрит, уровень тропонинов Т и I, гемоглобина и тромбоцитов.

Прием абциксимаба вместе с АСК и гепарином во время ЧКВ значительно снизил частоту рестеноза, последующего инфаркта миокарда и смерти. В исследовании ISAR-REACT2 добавление абциксимаба к клопидогрелю (пероральная нагрузочная доза 600 мг) во время ЧКВ у пациентов высокого риска с острым коронарным синдромом снизило ишемические явления на 25%.

Использование при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике снижает смертность, частоту острых инфарктов миокарда (в среднем на 35%), необходимость повторных ангиопластических операций, установки протеза и аортокоронарного шунтирования. На 51% уменьшает риск смертельного исхода или возникновения тяжелых сердечных приступов в течение шести месяцев после установки стента. Риск смерти, сердечного приступа или необходимости реваскуляризации в пределах шести месяцев снижается с 18,3% в группе стентов и плацебо до 13,0% в группе стентов и абциксимаба, а у пациентов с сопутствующим диабетом в аналогичных группах – с 25,2% до 13,0%.

При нестабильной стенокардии снижает летальность и частоту возникновения острого инфаркта миокарда. В ходе комбинированного лечения нестабильной стенокардии в комбинации с гепарином и АСК улучшает клиническое течение заболевания, положительно влияет на изменения в месте поражения коронарной артерии (по данным повторной коронароангиографии), улучшает реологические свойства крови, особенно в случаях рефрактерности к обычной терапии.

Рекомендуемая доза – 250 мкг/кг внутривенно за 10-60 мин до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), затем 10 мкг/кг/час в течение 12 часов.

Основные побочные реакции абциксимаба: кровотечения в месте прокола артерии, внутренние кровотечения (желудочно-кишечные, внутричерепные, в мочеполовых путях, ретроперитонеально, внутричерепные), брадикардия, АВ-блокада, гипотензия, тошнота, рвота, гипестезия, спутанность сознания, плевральный выпот, пневмония, боль, нарушения зрения, периферические отеки, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, аллергические реакции (вплоть до анафилактического шока).

Абциксимаб противопоказан: Гиперчувствительность, внутреннее кровотечение, кровотечение из ЖКТ в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения, в т.ч. в анамнезе (в пределах 2 лет или при наличии значительных неврологических проявлений), геморрагические диатезы, прием пероральных антикоагулянтов в течение предшествующих 7 дней, тромбоцитопения, обширная хирургическая операция или тяжелая травма (в т.ч. в предшествующие 1,5 мес), внутричерепное новообразование, тяжелая артериальная гипертензия, васкулиты, беременность, грудное вскармливание, детский возраст.

Антикоагулянты непрямого действия отменяют за 7 дней до предполагаемой инфузии абциксимаба.

Поиски препаратов с таким же механизмом действия, но с менее выраженными аллергенными свойствами привели к созданию синтетических непептидных блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Эти антиагреганты обладают быстрым анти-

тромбоцитарным эффектом, коротким периодом полуэлиминации и низкой иммуногенностью. Они эффективнее гепарина предупреждают ишемические осложнения у больных инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, снижают риск тромбоза после коронарной ангиопластики.

Эптифибатид представляет собой синтетический циклический пептид из 73 аминокислот. Конкурентно вытесняет фибриноген из связи с рецепторами и таким образом нарушает агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика. После внутривенного болюсного введения в дозе 180 мкг/кг действие наступает сразу. При последующей инфузии в дозе 2 мкг/кг/мин наблюдается подавление более чем на 80% АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов не менее чем у 80% пациентов. Через 4 ч после прекращения инфузии функциональная активность тромбоцитов составляет более 50% исходного уровня. Не оказывает заметного влияния на протромбиновое время, АЧТВ. Хотя его $t_{1/2}$ (2,5 часа) больше, чем у абцик-симаба, ингибирование тромбоцитов прекращается в более короткое время (в течение 6-10 часов), поскольку эптифибатид быстро диссоциирует от рецептора. Связывание с белками плазмы – около 25%, почечный клиренс составляет 50% общего клиренса. Выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Клиническое применение:

1. Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q (профилактика летального исхода и повторного инфаркта миокарда) – 180 мкг/кг внутривенно болюсно с последующей инфузией 2 мкг/кг/мин до 72 часов.

2. Проведение чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (предотвращение тромботической окклюзии пораженной артерии и сопряженных с этим острых ишемических осложнений) – 180 мкг/кг внутривенно болюсно непосредственно перед процедурой; затем 2 мкг/кг/мин в течение 12-24 часов.

Основные побочные реакции при применении эптифибатиды включают кровотечения, возможна тромбоцитопения. Сыпь и анафилаксия редки.

До начала применения для выявления возможных нарушений гемостаза рекомендуется определение протромбинового времени, АЧТВ, сывороточного креатинина, числа тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита. Необходимо непрерывно мониторировать число тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит в течение 6 ч после начала терапии и затем 1 раз в сутки на протяжении всей терапии.

Эптифибатид противопоказан:

Гиперчувствительность, геморрагический диатез в анамнезе или выраженные патологические кровотечения в предшествующие 30 дней, выраженная артериальная гипертензия; большие хирургические вмешательства в течение предыдущих 6 нед, инсульт в предшествующие 30 дней или геморрагический инсульт в анамнезе, необходимость проведения гемодиализа в связи с почечной недостаточностью.

Тирофибан является непептидным дериватом тирозина, который селективно конкурентно блокирует гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa с минимальным влиянием на витронектиновые рецепторы.

Фармакокинетика. Вводят ЛС внутривенно (инфузионно) 5-10 мкг/мл, последующие дозы от 0,05 до 0,1 мкг/мл/мин в течение 16-24 часов. Агрегация тромбоцитов ингибируется дозозависимо. Его $t_{1/2}$ в плазме составляет 2 часа, и тирофибан быстро отделяется от рецепторов. Скорость наступления эффекта, продолжительность действия, показания к применению, нежелательные эффекты такие же, как у эптифибатиды.

Клиническое применение:

Острые коронарные синдромы: 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, затем 0,1 мкг/кг/мин в течение 48 часов. Если ангиопластика выполнена, инфузия тирофибана должна продолжаться 12-24 часов после этого.

Основные побочные реакции: Кровотечения (включая внутричерепное, забрюшинное, легочное и появление спинально-эпидуральной гематомы), тромбоцитопения. Случаев гиперчувствительности, включая острую анафилаксию, не наблюдалось.

Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов

Дипиридамол вначале был предложен как вазодилатирующее средство. Позже была выявлена его способность угнетать агрегацию и адгезию тромбоцитов.

Фармакодинамика. Дипиридамол ингибирует фосфодиэстеразу III, которая инактивирует цАМФ. Кроме того, дипиридамол угнетает захват аденозина эндотелиальными клетками и эритроцитами и его метаболизм (через ингибирование аденозиндезаминазы) и тем самым повышает уровень аденозина в крови. Аденозин стимулирует А₂-рецепторы тромбоцитов и повышает активность связанной с этими рецепторами аденилатциклазы, в результате в тромбоцитах увеличивается образование цАМФ и снижается уровень цитоплазматического Ca²⁺. Дипиридамол стимулирует высвобождение простациклина эндотелиоцитами, тормозит захват АТФ эндотелием, что ведет к увеличению его содержания на границе между тромбоцитами и эндотелием. Препарат в большей степени подавляет адгезию тромбоцитов, чем их агрегацию.

Дипиридамол также повышает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов с развитием вазодилатации. Дипиридамол расширяет коронарные артерии, улучшает микроциркуляцию в головном мозге, сетчатке глаза, почечных клубочках. Препятствует дистрофическим нарушениям в плаценте, улучшая плацентарный кровоток. Умеренно снижает системное АД.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 37-66%, связь с альбуминами и кислым α₁-гликопротеином – 91-99%. Быстро проникает в ткани. Фармакокинетика двухфазная: t_{1/2} дипиридамола в первой фазе – 40 мин, во второй фазе – около 10 ч.

В печени преобразуется в неактивные глюкурониды, элиминируемые с желчью, 20% дозы участвует в энтерогепатической циркуляции. Почечная элиминация незначительна. Возможна кумуляция (преимущественно при нарушенной функции печени).

Клиническое применение. Дипиридамол назначают при облитерирующем эндартериите, гломерулонефрите, ДВС-синдроме, осложненной беременности (в I триместре). Дипиридамол в комбинации с варфарином используют для снижения частоты тромбоэмболии у пациентов с протезами клапанов сердца. Комбинация дипиридамола с АСК может дополнительно снизить риск инсульта у пациентов с преходящими ишемическими атаками, но исследования не смогли продемонстрировать дополнительное преимущество в профилактике инфаркта миокарда. Также целесообразность применения дипиридамола в дополнение к АСК или тиаенопиридинами при окклюзии аорто-коронарных шунтов и установке стентов не подтверждается данными многоцентровых исследований.

Доза дипиридамола 150-300 мг/сут, препарат назначают внутрь 3-4 раза в день за 1 час до приема пищи.

Основные побочные реакции дипиридамола: головная боль, головокружение, тахикардия, синдром «коронарного обкрадывания», артериальная гипотензия, тромбоцитопения, диспептические явления, кожная сыпь. Опасность кровотечений меньше, чем при применении АСК.

Дипиридамол противопоказан:

Гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, субаортальный стеноз аорты, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, коллапс, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелые нарушения сердечного ритма, геморрагические диатезы, хронические обструктивные заболевания легких, заболевания с повышенным риском развития кровотечений (в т.ч. язвенная болезнь

желудка и двенадцатиперстной кишки), печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность.

Пентоксифиллин – производное диметилксантина, структурный аналог теоброммина.

Фармакодинамика. Ингибирует фосфодиэстеразу III и задерживает инактивацию цАМФ. Накопление цАМФ сопровождается расширением сосудов, умеренным усилением сердечных сокращений, повышением диуреза, снижением агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Пентоксифиллин стимулирует освобождение простациклина из эндотелиоцитов, уменьшает содержание фибриногена и увеличивает количество тканевого активатора плазминогена, является антагонистом цитокинов: фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-1 и -6. Пентоксифиллин улучшает эластичность мембраны эритроцитов (деформируемость) за счёт активации гликолиза и увеличения уровня дифосфоглицерата (снижает сродство компонента цитоскелета эритроцитов спектрина к сократительному белку актину), АТФ (связывает гемоглобин). Улучшение реологических свойств крови наступает через 2-4 недели терапии пентоксифиллином.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и полностью всасывается. Выражен феномен «первого прохождения» через печень. В печени образуются семь метаболитов пентоксифиллина, из которых два обладают антиагрегантным влиянием. Максимальная концентрация пентоксифиллина в крови появляется через 1 ч. $t_{1/2}$ пентоксифиллина составляет 0,5-1,5 ч. Метаболиты преимущественно экскретируются с мочой.

Клиническое применение:

Нарушение периферического кровообращения (в т.ч. облитерирующий эндартериит, диабетическая ангиопатия, болезнь Рейно); атеросклеротическая и дисциркуляторная ангиопатия, трофические нарушения тканей (в т.ч. варикозное расширение вен, трофические язвы голени, гангрена, обморожение, посттромботический синдром); нарушение мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, например снижение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния; нарушение кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза; отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха.

Препарат вводят в артерию, вену, мышцы, принимают внутрь. Эффективность пентоксифиллина оценивают по динамике болевого синдрома, окраске и температуре кожных покровов, пульсации сосудов. При необходимости определяют уровень фибриногена крови, время вторичного лизиса тромба, тромбоэластограмму.

Основные побочные реакции при приеме внутрь – снижение аппетита, тошнота, диарея, головокружение, покраснение лица, сердцебиение, тахикардия, сонливость или бессонница, кожные аллергические реакции. При быстрой инфузии в артерию и вену пентоксифиллин снижает АД. В больших дозах он может вызывать кровотечения.

Пентоксифиллин противопоказан при кровотечениях, кровоизлиянии в мозг и сетчатку глаза, остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, атеросклерозе сосудов головного мозга и сердца, тяжелой сердечной недостаточности, индивидуальной непереносимости, беременности, вскармливании грудным молоком.

Внутривенные инъекции пентоксифиллина не рекомендуются при аритмии, выраженном атеросклерозе коронарных или мозговых артерий, неконтролируемой артериальной гипотензии.

Применение антиагрегантов

Целью использования антиагрегантов является предотвращение внутрисосудистого тромбоза и эмболизации с минимальным риском кровотечений. Интенсивность антиагрегантной терапии подбирается в соответствии с риском тромбоза у пациента. При таких показаниях, как поддержание реканализации сосудов, установка стента, пересадка сосудов

и т.д., требуется мощное подавление функции тромбоцитов. Это достигается комбинированием антиагрегантов, которые действуют по разным механизмам.

1. ИБС. На основании исследований у пациентов после инфаркта миокарда, а также у пациентов со стабильной ИБС, рекомендуется назначать АСК в дозе 75-150 мг/сутки всем лицам с признаками ИБС, а также с наличием факторов риска, однако рутинное использование АСК во всей популяции не оправдано. АСК уменьшает частоту фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, но увеличивает риск кровоизлияния в мозг. Клопидогрел является альтернативой АСК у пациентов с ИБС. Непрерывная профилактика АСК вместе с клопидогрелем у пациентов после инфаркта миокарда в течение 12 месяцев однозначно предотвращает повторный инфаркт и снижает смертность.

2. Острые коронарные синдромы (ОКС). Они включают ряд острых ишемических состояний сердца от нестабильной стенокардии до инфаркта миокарда (с и без подъема сегмента ST). Всем пациентам с ОКС назначается АСК совместно с гепаринотерапией. При нестабильной стенокардии АСК снижает риск прогрессирования инфаркта миокарда и внезапной смерти. Клопидогрел обычно комбинируется с АСК или может использоваться в качестве альтернативы, если нельзя назначать АСК. Для максимальной защиты антиагреганты дополняются гепарином. Исследование CURE показало, что добавление клопидогрела к АСК дополнительно снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, число нефатальных инфарктов миокарда и инсультов на 20%. Пациентам с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST назначают комбинацию АСК + клопидогрел в течение 12 месяцев. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST первичное ЧКВ с или без размещения стента является процедурой выбора. Комбинация прасугрел + АСК наиболее часто выбирается для пациентов, которым предстоит пройти ЧКВ. Прасугрел действует быстрее и более предсказуемо, чем клопидогрел. Прасугрел также имеет преимущество над клопидогрелем у пациентов с сахарным диабетом. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов П2/П3а применяются в сочетании с АСК для пациентов с высоким риском, перенесших ЧКВ. Использование абиксимаба/эптифибатид/тирофибана внутривенно наряду с подкожным введением гепарина и АСК внутрь заметно снижает частоту рестеноза и последующего инфаркта миокарда после коронарной ангиопластики. Антагонисты П2/П3а вводятся в течение максимум 72 часов.

АСК и/или клопидогрел обычно назначают пациентам с ОКС, получающим тромболитики. Шунтирование инфаркт-ассоциированной коронарной артерии также поддерживается интенсивным антиагрегантным режимом, включающим АСК + антагонисты гликопротеиновых рецепторов П2/П3а/прасугрел. Проходимость rekanализированной коронарной артерии или шунта улучшается, и частота реокклюзии снижается при неопределённо долгом продолжении приема комбинации АСК + клопидогрел/прасугрел. Двойная антитромбоцитарная терапия рекомендуется после установки стента. Прасугрел используется, когда тромбоз стента возникает во время лечения клопидогрелем.

3. Цереброваскулярные заболевания. Антиагреганты не влияют на протекание ишемического инсульта. Тем не менее, АСК уменьшает частоту возникновения транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта у пациентов с ТИА. Частота возникновения инсульта также снижается у пациентов с фибрилляцией предсердий и у пациентов с инсультом в прошлом. Европейское исследование по профилактике инсульта-2 (ESPS) показало, что комбинация дипиридамола и АСК в низких дозах является синергичной при вторичной профилактике инсульта.

4. Протезирование клапанов сердца и артериовенозные шунты. Антиагреганты (АСК, дипиридамола) в сочетании с варфарином снижают образование микротромбов на искусственных клапанах сердца и частоту эмболии. Антиагреганты также продлевают проходимость хронических артериовенозных шунтов, имплантированных для гемодиализа, и сосудистых трансплантатов.

5. Венозная тромбоземболия. При тромбозе глубоких вен и периферической эмболии обычно используются антикоагулянты. Испытания показали, что антитромбоци-

тарные ЛС также оказывают профилактическое действие, но их относительная ценность по сравнению с антикоагулянтами ниже.

6. Заболевания периферических сосудов. АСК/клопидогрел может вызвать некоторое улучшение при перемежающейся хромоте и снизить частоту тромбоэмболии.

Средства, снижающие свертывание крови (антикоагулянты)

Известно, что тромбин-активированный фибрин является главным компонентом тромба и что тромбин является самым сильным активатором тромбоцитов, поэтому стратегии антикоагуляции сфокусировались на ингибировании активности тромбина или предотвращении его генерации. Для этого используют:

1. Парентеральные антикоагулянты:

– Непрямые ингибиторы тромбина:

- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ): эноксапарин-натрий, надропарин-кальций, далтепарин-натрий;
- пентасакхарид: фондапаринукс;

– Прямые ингибиторы тромбина:

- препараты гирудина: лепирудин;

2. Пероральные антикоагулянты:

- антагонисты витамина К: варфарин;
- прямые ингибиторы тромбина: дабигатрана этексилат;
- прямые ингибиторы фактора Ха: ривароксабан.

Парентеральные антикоагулянты: непрямые ингибиторы тромбина

Гепарин это сульфатированный гликозаминогликан, который образуется тучными клетками и в больших количествах содержится в печени, легких, слизистой оболочке кишечника. Гепарин несет сильный электроотрицательный заряд и является самой сильной органической кислотой, присутствующей в организме. В процессе выделения так называемого нефракционированного гепарина (НФГ) из слизистой оболочки кишечника свиньи и из легких крупного рогатого скота получается смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепи и различной молекулярной массой (от 3000 до 40 000 Да). Фракции с различной молекулярной массой несколько отличаются друг от друга по биологической активности и фармакокинетическим свойствам. Поэтому препараты НФГ, получаемые разными способами и из разных источников, могут обладать неодинаковой антикоагулянтной активностью, вследствие чего необходимо проводить их биологическую стандартизацию. Активность гепарина определяется по способности удлинять время свертывания крови (1 мг стандартного гепарина содержит 130 ЕД).

Фармакодинамика. Гепарин действует косвенно, образуя комплекс с эндогенным антикоагулянтом антитромбином III. Антитромбин III плазмы крови является ингибитором ряда факторов свертывания крови, однако процесс их инактивации под действием одного антитромбина III протекает очень медленно. Гепарин вызывает конформационные изменения в молекуле антитромбина III, что приводит к ускорению процесса инактивации факторов примерно в 1000 раз.

Гепарин усиливает действие антитромбина III двумя способами:

(а) Длинная молекула гепарина обеспечивает матрицу для факторов свертывания (в основном Ха и Па), а также для антитромбина III для связывания и взаимодействия друг с другом.

(б) Средством к антитромбину III и биологическим действием обладают только 30 % молекул гепарина, имеющие пентасакхаридный активный центр. Этот центр с высокой аффинностью связывается со специфическим катионным участком антитромбина III, что-

бы вызвать конформационные изменения, необходимые для быстрого взаимодействия с факторами свертывания.

Комплекс гепарин-антитромбин III связывается с факторами свертывания внутреннего и общего путей (Ха, Па, IXa, XIa, XIIa и XIIIa) и инактивирует их, но не фактор VIIa, действующий во внешнем пути. При низких концентрациях гепарина селективное влияние на превращение протромбина в тромбин обусловлено фактором Ха. Антикоагулянтное действие проявляется в основном за счет ингибирования фактора Ха, а также опосредованного тромбином (фактор Па) превращения фибриногена в фибрин.

Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина (способы (а) и (б)). В то же время быстрая инактивация фактора Ха комплексом гепарин-антитромбин III не требует связывания этого фактора с гепарином (способ (б)). Ингибирование тромбообразования гепарином не является полным, так как он не способен инактивировать фактор активации тромбоцитов и фибрин-связанный тромбин, которые сохраняют ферментативную активность.

Низкие концентрации гепарина избирательно влияют на внутренний путь, определяя усиление и продолжение свертывания (увеличение показателя активированного частичного тромбопластинового времени, АЧТВ), в то время как высокие концентрации также влияют на общий путь (увеличение показателей АЧТВ и протромбинового времени).

Связывание гепарина с фактором фон Виллебранда, по-видимому, объясняет его ингибирующее воздействие на адгезию и агрегацию тромбоцитов. Гепарин также активирует липопроотеинлипазу, которая гидролизует триглицериды в составе хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности до свободных жирных кислот. Гепарин подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток.

Фармакокинетика. Гепарин – крупная высокоионизированная молекула, поэтому не всасывается при применении внутрь; его вводят внутривенно, подкожно и местно. При внутривенном введении действие наступает сразу и продолжается 2-6 ч. При подкожном введении гепарин начинает действовать через 1-2 ч, продолжительность действия составляет 8-12 ч (назначают 2-3 раза в сутки). Гепарин в крови связывается со многими белками (липопротеины, фибронектин, фактор фон Виллебранда), в том числе с такими, которые его нейтрализуют (тромбоцитарный фактор 4 и др.). Высокий уровень этих белков в крови может вызвать относительную резистентность к действию препарата. Кроме того, гепарин связывается с рецепторами макрофагов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, при этом происходит его деградация. Гепарин также метаболизируется в печени гепариназой, а фрагменты выводятся с мочой. Гепарин имеет более длинный $t_{1/2}$ у пациентов с серьезными заболеваниями печени. $t_{1/2}$ гепарина также зависит от его дозы. При внутривенном введении гепарина в дозе 25 ЕД/кг $t_{1/2}$ равен 30 мин, но он увеличивается до 60 мин при 100 ЕД/кг и до 150 мин при 400 ЕД/кг. Гепарин не проникает через гематоэнцефалический барьер или плаценту (антикоагулянт выбора во время беременности).

Клиническое применение. Применяют гепарин для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, для предупреждения тромбоза периферических артерий, при протезировании клапанов сердца и экстракорпоральном кровообращении. Дозируют гепарин в единицах действия (ЕД).

Гепарин традиционно назначается внутривенно в болюсной дозе 5000–10000 ЕД (дети – 50-100 ЕД/кг) с последующей непрерывной инфузией в дозе 750–1000 ЕД/час. Целевая доза определяется на основании измерения АЧТВ, которое должно увеличиться 1,5–2,5 раза в сравнении с исходным уровнем. Глубокое подкожное введение 10 000–20 000 ЕД гепарина каждые 8-12 часов может быть рекомендовано, если внутривенная инфузия невозможна.

В хирургии гепарин в низкой дозе 5000 ЕД вводится подкожно каждые 8-12 часов, введение начинается до операции и продолжается в течение 7-10 дней или до тех пор, по-

ка пациент не начнет двигаться. Данный низкодозовый режим предотвращает развитие послеоперационного тромбоза глубоких вен без увеличения риска кровотечения. Тем не менее, режим не должен использоваться в случае нейрохирургических вмешательств и проведения спинальной анестезии; из-за неэффективности в ситуациях высокого риска, например артропластика тазобедренного сустава.

Натриевую соль гепарина в форме геля/мази 1000 наносят на кожу при тромбофлебите поверхностных вен, варикозной болезни, асептических инфильтратах, ушибах, подкожных гематомах. При местном действии гепарин подавляет воспаление, боль, уменьшает тромбообразование.

Основные побочные реакции. Наиболее частым осложнением гепаринотерапии являются кровотечения, причиной которых может быть угнетение функции тромбоцитов или уменьшение их количества (тромбоцитопения). Риск кровотечений повышается при частом прерывистом назначении, неадекватном контроле над показателями свертывания крови, почечной и печеночной недостаточности, сочетании с АСК и тромболитиками, у пожилых пациентов. Первым признаком, как правило, является гематурия. При правильном мониторинге серьезное кровотечение возникает только у 1-3% пациентов. В таких случаях гепарин отменяют, а при серьезных кровотечениях, кроме того, вводят внутривенно протамина сульфат (1 мг протамина на 100 ЕД гепарина), который нейтрализует гепарин, образуя с ним нерастворимый комплекс.

Ранняя умеренная тромбоцитопения (I типа) возникает на 2-4-й дни и обусловлена задержкой тромбоцитов в депо. Поздняя тромбоцитопения (II типа) наблюдается на 7-14-й день лечения примерно у 1-5% пациентов вследствие появления антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4. Этот комплекс образуется на мембране тромбоцитов при высвобождении из агрегированных тромбоцитов фактора 4. Менее чем у 1% пациентов с тромбоцитопенией отмечается тромбоз вследствие активации тромбоцитов антителами к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4, что вызывает их агрегацию. Тромбоцитарные агрегаты вызывают некроз кожи, гангрену конечностей, инфаркт миокарда, эмболию сосудов легких. Снижение количества тромбоцитов в крови вдвое по отношению к исходному уровню состояние требует отмены гепарина и назначения антикоагулянтов, не вызывающих тромбоцитопению, таких как лепирудин (см. ниже).

При длительном введении относительно высоких доз гепарина (более 3 месяцев) может развиваться остеопороз. Довольно редким осложнением гепаринотерапии является гиперкалиемия, связанная с ингибированием синтеза альдостерона в надпочечниках. Также редко встречается временная и обратимая алопеция. Может возрасти уровень сывороточных трансаминаз. Реакции гиперчувствительности редки; проявлениями являются крапивница, лихорадка и анафилаксия.

Гепарин противопоказан при индивидуальной непереносимости, внутренних кровотечениях, недавнем (в течение 10 дней) кровотечении, геморрагическом инсульте (в том числе в анамнезе), недавней (в течение двух месяцев) травме или операции на головном и спинном мозге, недавней (в течение 10 дней) травме или операции с повреждением внутренних органов, геморрагическом диатезе, неконтролируемой артериальной гипертензии (АД выше 180/120 мм рт. ст.), ортостатической гипотензии, подозрении на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит, острым перикардите, инфекционном эндокардите, туберкулезе, диабетической геморрагической ретинопатии, тяжелой тромбоцитопении, печеночной и почечной недостаточности, лучевой терапии. Антикоагулянты этой группы с осторожностью применяются при беременности.

Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины (НМГ) состоят из фрагментов гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Да (в среднем 3000-7000 Да). НМГ получают ионообменной и аффинной хроматографией, мембранной фильтрацией, частичной деполимеризацией нефракционированного гепарина (НФГ).

Фармакодинамика. НМГ обладают молекулярной массой меньше 7000 Да и вызывают конформационные изменения в антитромбине III, не являясь матрицей для взаимодействия антитромбина III с тромбином. В результате НМГ оказывают меньшее влияние на АЧТВ и время свертывания цельной крови, чем НФГ и способны инактивировать преимущественно фактор Ха: соотношение активности НМГ против фактора Ха и тромбина составляет 4:1 или 2:1, у НФГ – 1:1. Определено, что тромбогенное действие фактора Ха в 10-100 раз больше, чем тромбина; 1 ЕД фактора Ха участвует в образовании 50 ЕД тромбина.

НМГ не снижают агрегацию тромбоцитов, повышают деформируемость эритроцитов, тормозят миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, стимулируют секрецию эндотелием тканевого активатора плазминогена.

Отличия НМГ от нефракционированного гепарина:

- в большей степени угнетают активность фактора Ха, чем фактора Па;
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (НМГ – около 90%, НФГ – 15-20%);
- связь с гепарин-нейтрализующими белками крови, эндотелием и макрофагами незначительная;
- действуют более продолжительно: $t_{1/2}$ составляет 1,5-4,5 ч, длительность действия – 8-12 часов, что позволяет их вводить 1-2 раза в сутки;
- имеют меньшее сродство к тромбоцитарному фактору 4 и поэтому реже вызывают тромбоцитопению;
- меньше опасность развития кровотечений и остеопороза;
- более предсказуемый ответ на введение, что говорит об отсутствии необходимости постоянного лабораторного мониторинга, доза рассчитывается на основе массы тела;
- применение может осуществляться длительно и в амбулаторной практике.

НМГ удаляются преимущественно с помощью почечной экскреции; не должны использоваться у пациентов с почечной недостаточностью.

Клиническое применение.

1. Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с высоким риском, перенесших операцию; инсульт или другие иммобилизованные пациенты.
2. Лечение тромбоза глубоких вен.
3. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда: НМГ в значительной степени заменили непрерывную инфузию НФГ.
4. Поддержание проходимости шунтов у пациентов на гемодиализе.

Вводят препараты подкожно, дозируют в МЕ (международных единицах) или мг. В практике чаще используются следующие НМГ: эноксапарин-натрий (Клексан), надропарин-кальций (Фраксипарин), далтепарин-натрий (Фрагмин). НМГ содержат разные фракции гепарина, вследствие чего несколько отличаются друг от друга по фармакокинетическим свойствам и по активности.

Эноксапарин: предварительно заполненные шприцы, содержащие 20 мг (0,2 мл) или 40 мг (0,4 мл) или 60 мг (0,6 мл) или 80 мг (0,8 мл) препарата.

Надропарин: раствор для инъекций 2850 МЕ (0,3 мл) или 3800 МЕ (0,4 мл) или 5700 МЕ (0,6 мл) или 7600 МЕ (0,8 мл) или 11400 МЕ (0,6 мл – форма форте) препарата.

Далтепарин: раствор для инъекций 5000 МЕ (0,2 мл) или 10000 МЕ (1 мл) ЛС.

Основные побочные реакции. НМГ так же, как и НФГ, могут вызвать кровотечения. В первые дни лечения возможна умеренная тромбоцитопения. НМГ в ряде случаев повышают активность печеночных ферментов, могут вызвать аллергические реакции. Эффекты НМГ не полностью устраняются протамином сульфатом.

Фондапаринукс – пентасахарид со специфической последовательностью, который с высокой аффинностью связывается с антитромбином III и селективно инактивирует фактор Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Не инактивирует тромбин (фактор IIa) и не обладает антиагрегационным действием в отношении тромбоцитов.

Фармакокинетика. Биодоступность фондапаринукса, вводимого подкожно, составляет 100%, и он действует дольше ($t_{1/2}$ 17 часов). При однократном введении в сутки устойчивая равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 дня. Связь с другими белками плазмы, в т.ч. с тромбоцитарным фактором 4, незначительна. Фондапаринукс в значительной степени выводится почками из организма в неизмененном виде: не должен использоваться у пациентов с почечной недостаточностью. Фондапаринукс реже вызывает тромбоцитопению по сравнению с гепаринами. Риск остеопороза после длительного применения также минимален. Фондапаринукс не требует лабораторного мониторинга АЧТВ.

Клиническое применение:

1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при обширных ортопедических операциях на нижних конечностях (перелом тазобедренного сустава, в т.ч. при длительной профилактике в послеоперационном периоде, протезирование коленного или тазобедренного суставов).

2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при операциях на брюшной полости при наличии факторов риска таких осложнений.

3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при высоком риске таких осложнений и необходимости длительного постельного режима в период острой фазы заболевания.

4. Лечение острого тромбоза глубоких вен.

5. Лечение острой тромбоэмболии легочной артерии.

6. Лечение острого коронарного синдрома: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST с целью профилактики сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью профилактики сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию или первоначально не получавших реперфузионную терапию.

Основные побочные реакции: Кровотечение, усталость или слабость. При кровотечении – отмена препарата, хирургический гемостаз, восполнение кровопотери, переливание свежей плазмы, плазмаферез.

Фондапаринукс противопоказан: Гиперчувствительность, активное клинически значимое кровотечение, инфекционный эндокардит, тяжелая ХПН (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), состояния, связанные с опасностью кровотечения (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в ст. обострения, кровоизлияние в головной мозг, аневризма сосудов головного мозга, неконтролируемая артериальная гипертензия (увеличивается риск внутричерепного кровоизлияния), расслаивающая аневризма аорты, диабетическая ретинопатия, повторные неврологические или офтальмологические операции, спинно-мозговая анестезия (опасность развития гематомы), угрожающий аборт, одновременный прием фибринолитиков, гепарина, гепариноидов или антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа

Доза: 2,5 мг подкожно глубоко 1 раз в день после операции. Начальную дозу вводят через 6 ч после завершения операции, при условии полного гемостаза. Курс лечения – 5–9 дней.

Парентеральные антикоагулянты: прямые ингибиторы тромбина.

Инактивация тромбина или прекращение его образования может ингибировать тромбин-индуцированный тромбоз.

Гирудин представляет собой протеин, выделенный из слюнных желез медицинской пиявки. В настоящее время гирудин получают методом генной инженерии. Гирудин без участия антитромбина III избирательно ингибирует тромбин, образуя с его активным центром стабильный комплекс, не влияя на другие факторы свертывания крови. Гирудин устраняет все эффекты тромбина – превращение фибриногена в фибрин, активацию факторов V, VIII, XIII, агрегацию тромбоцитов.

В отличие от гепарина гирудин обладает способностью ингибировать тромбин, связанный с тромбом, и, таким образом, задерживает рост тромба. Гирудин не взаимодействует с тромбоцитарным фактором 4 и поэтому не вызывает тромбоцитопению.

Специфического антидота у гирудина и его аналогов нет.

Лепирудин (рекомбинантный аналог гирудина, получают из культуры дрожжевых клеток) является прямым ингибитором тромбина.

Фармакокинетика. При введении в вену лепирудин удлиняет АЧТВ в 1,5-3 раза. Элиминируется почками (45% – в виде метаболитов). $t_{1/2}$ в первой фазе – 10 мин, во второй фазе – 1,3 ч. Неизмененный лепирудин и его фрагменты выводятся с мочой, могут кумулироваться при почечной недостаточности.

Клиническое применение. Лепирудин используют при тромботических осложнениях, связанных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Рекомендуются доза при гепарин-индуцированной тромбоцитопении – 0,4 мг/кг/час для медленного внутривенного введения (при массе тела до 110 кг). При продолжительной внутривенной терапии (2-10 сут) доза 0,15 мг/кг/час (при массе тела до 110 кг).

Также может применяться в качестве дополнительного средства при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда, для лечения нестабильной стенокардии и профилактики тромбоэмболических осложнений у ортопедических пациентов.

Основные побочные реакции. Кровотечение, которое может обостриться из-за сопутствующей антитромботической терапии; изменения функции печени и кожные реакции. При повторном / длительном введении могут появиться антитела против комплекса лепирудин-тромбин, что приводит к длительному антикоагулянтному эффекту и возможности анафилаксии.

Пероральные антикоагулянты: антагонисты витамина К

Витамин К необходим для образования функционально полноценных факторов свертывания, так как выполняет роль кофермента в реакции γ -карбоксилирования остатков глутаминовых кислот. γ -карбоксилирование необходимо для способности факторов свертывания связывать Ca^{2+} и взаимодействовать с фосфолипидными поверхностями, необходимыми для продолжения каскада коагуляции.

Варфарин является антагонистом витамина К и представляет собой рацемическую смесь равных количеств R- и S-изомеров.

Фармакодинамика. Варфарин по конкурентному принципу блокирует эпоксидредуктазу и нарушает восстановление неактивного окисленного витамин К-эпоксида в активный витамин К-гидрохинон. Прекращается γ -карбоксилирование II, VII, IX, X факторов свертывания. Протеин С и S (оба обладают антикоагулянтным свойством) и остеокальцин также содержат остатки глутамата, которые требуют витамин К-зависимого γ -карбоксилирования. При ингибировании остеокальцина плотность костей у взрослых не изменяется. Фактор VII имеет самый короткий $t_{1/2}$ (6 часов), его уровень падает первым, когда вводится варфарин, затем следует фактор IX ($t_{1/2}$ 24 часа), фактор X ($t_{1/2}$ 40 часов) и протромбин ($t_{1/2}$ 60 часов).

Хотя синтез факторов свертывания уменьшается в течение 2-4 часов после введения варфарина, антикоагулянтный эффект постепенно развивается в течение следующих 1-3 дней, так как уровни активированных ранее факторов свертывания в плазме постепен-

но снижаются. Таким образом, между приемом этих препаратов и антикоагулянтным эффектом всегда существует задержка (латентный период). БОльшие начальные дозы лишь незначительно ускоряют наступление антикоагуляции. В латентном периоде свертывание крови может даже возрастать из-за быстро возникающего дефицита антикоагулянта протеина С, так как его $t_{1/2}$ короче, чем у факторов свертывания II, IX и X. Терапевтический эффект возникает при снижении синтеза факторов свертывания крови на 40-50%. После отмены ЛС свертывание крови возвращается к исходному уровню спустя 24-72 ч.

Фармакокинетика. Варфарин хорошо всасывается из ЖКТ и характеризуется отличной биодоступностью (99%), активно связывается с протеинами плазмы крови (на 99% с альбумином), обладает небольшим объемом распределения и длительным $t_{1/2}$ (36-48 часов). Продолжительность действия после однократного приёма варфарина 3-6 дней. Препарат метаболизируется в печени за счет микросомального окисления цитохромами P-450, и только неактивные метаболиты появляются в моче и фекалиях. S-варфарин в 4-5 раз активнее R-изомера, окисляется в печени с помощью CYP2C9 и выводится с желчью; R-варфарин деградирует в результате восстановления боковой цепи, осуществляемого CYP1A и CYP3A4 и затем экскретируется почками. Оба энантиомера варфарина частично конъюгированы с глюкуроновой кислотой и подвергаются энтерогепатической циркуляции; наконец выводится с мочой. Варфарин проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Необходимо учитывать, что многие клинические состояния и другие препараты влияют на степень антикоагуляционного эффекта варфарина –

Усиление антикоагуляции:

1. Антибиотики широкого спектра действия: подавляют микрофлору кишечника и снижают выработку витамина К.
2. Некоторые цефалоспорины (цефтриаксон, цефоперазон) вызывают гипопротромбинемию по тому же механизму, что и варфарин (аддитивное действие).
3. АСК ингибирует агрегацию тромбоцитов и вызывает ЖКТ кровотечение. Высокие дозы салицилатов обладают синергичным гипопротромбинемиическим действием и также вытесняют варфарин из сайта связывания белка.
4. Индометацин, фенитоин и пробенецид: вытесняют варфарин из связывания с белками плазмы.
5. Хлорамфеникол, эритромицин, цецекоксиб, циметидин, аллопуринол, амиодарон и метронидазол: подавляют метаболизм варфарина.
6. Фенитоин: ингибирует метаболизм варфарина.
7. Недоедание, мальабсорбция и длительная антибактериальная терапия: в этих условиях снижается поступление витамина К в печень.
8. Заболевания печени, хронический алкоголизм: синтез факторов свертывания может быть недостаточным.
9. Гипертиреоз: факторы свертывания быстрее деградируют.
10. Новорожденные: имеют низкий уровень витамина К и факторов свертывания крови.

Снижение антикоагуляции:

1. Барбитураты (но не бензодиазепины), карбамазепин, рифампин и гризеофульвин индуцируют метаболизм варфарина. Дозу антикоагулянта во время терапии этими препаратами необходимо увеличить; после отмены индуктора – снизить, для предотвращения выраженной гипопротромбинемии и кровотечения.
2. Оральные контрацептивы: повышают уровень факторов свертывания крови.
3. Беременность: уровень факторов свертывания в плазме выше.
4. Нефротический синдром: варфарин, связанный с белками плазмы, теряется с мочой.

5. Генетическая устойчивость к варфарину: низкое сродство варфарина к витамин К эпоксидредуктазе, который образует активный витамин К-гидрохинон. Доза перорального антикоагулянта должна быть в 4-5 раз выше.

Клиническое применение. Длительная профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболии (тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, инфаркте миокарда, протезировании клапанов сердца), в хирургической практике для предупреждения тромбообразования в послеоперационном периоде.

Лечение варфарином начинают с дозы 5-10 мг/сутки, что позволяет увеличить протромбиновое время, которое должно сохраняться в пределах 20-25% от нормальной активности при долговременном приеме варфарина. Протромбиновое время – показатель, величина которого зависит от содержания в крови протромбина, факторов IX и X. В современных условиях используют стандартный коагуляционный тест для определения протромбинового времени, названный международным нормализованным отношением (МНО).

При терапии с использованием варфарина возможно достижение целевого уровня МНО, что говорит об эффективности предотвращения и лечения большинства венозных и артериальных тромботических осложнений:

1. Профилактика тромбоза глубоких вен – МНО 2-2,5;
2. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, фибрилляция предсердий, артропластика тазобедренного сустава – МНО 2-3;
3. Рецидив тромбоэмболии, инфаркт миокарда, протезирование клапанов сердца – МНО 3-3,5.

Доза варфарина должна быть индивидуализирована путем повторного измерения МНО, цель состоит в том, чтобы достичь терапевтического эффекта без чрезмерного увеличения вероятности кровотечения. Поддерживающая доза 2-10 мг/сутки принимается 1 раз в день в фиксированное время (обычно вечером) каждый день. В начале терапии МНО определяют ежедневно, пока оно не увеличится до терапевтического уровня, затем при необходимости постоянного применения варфарина – 1-2 раза в месяц.

Основные побочные реакции. Кровотечения (экхимозы, носовое кровотечение, гематурия, кровотечение в ЖКТ. Внутричерепные или другие внутренние кровоизлияния могут быть даже смертельными), риск возникновения усиливается при одновременном применении АСК и других антиагрегантов. Риск кровотечения уменьшается при снижении МНО с 3,0-4,5 до 2,0-3,0.

Лечение возникшего кровотечения включает:

- Отмену антикоагулянта;
- Введение препаратов витамина К, концентрата протромбинового комплекса (содержит факторы II, VII, IX и X) или свежезамороженной плазмы в качестве источника факторов свертывания. После введения витамина К требуется 6-24 часа для того, чтобы факторы свертывания были повторно синтезированы и высвобождены в кровь

К другим побочным реакциям антикоагулянтов непрямого действия относятся аллергические реакции, диарея, дисфункция печени, некроз кожи. Некроз кожных покровов, вызванный обширным тромбозом микроциркуляторного русла подкожной жировой клетчатки, связан с недостаточностью протеинов С и 5. Тенденция к тромбообразованию может быть временным прокоагулянтным состоянием в течение начального периода лечения варфарином, которое объясняется тем, что данные протеины имеют более короткий период полувыведения, чем протромбин. Падение уровней протеинов С и S появляется до снижения уровня протромбина. Можно избежать некроза кожи, используя терапевтические дозы гепарина в начальном периоде лечения варфарином.

Варфарин проникает через плаценту и может оказывать тератогенное действие, вызывая в 5 % случаев «варфариновый синдром плода» при назначении на ранних сроках беременности. Его признаки – выступающая форма лба, седловидный нос, обструкция

верхних дыхательных путей вследствие недоразвития хрящей трахеи и бронхов, кальцификация эпифизов. Наиболее опасно лечение антикоагулянтами непрямого действия женщин на 6-9-й неделях беременности. На поздних сроках беременности варфарин может вызывать дефекты ЦНС, кровоизлияние в плод, гибель плода и усиливает гипопротромбинемия у новорожденных. Лечение гепаринами обеспечивает сохранность плода во время беременности.

Противопоказания к применению варфарина аналогичны гепарину. Варфарин не следует использовать во время беременности.

Терапия варфарином имеет ряд ограничений, что затрудняет его применение в клинической практике: непредсказуемый ответ, узкое терапевтическое окно, медленное развитие/окончание эффекта, взаимодействие со многими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, резистентность к варфарину, необходимость лабораторного мониторинга антикоагуляции.

Для повышения безопасности, эффективности и удобства для пациентов разработано новое поколение пероральных антикоагулянтов. Эти агенты обладают более предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, чем варфарин, и широким терапевтическим окном, что позволяет фиксировать пероральное введение без необходимости мониторинга их антикоагулянтного эффекта. Большинство из них имеют короткий период полувыведения по сравнению с варфарином и быстрое начало действия, достигая терапевтических уровней в плазме в течение 1-2 часов. Результаты клинических исследований III фазы и легкость использования новых оральных коагулянтов (НОАК) привели к их постепенному увеличению использования.

Пероральные антикоагулянты: прямые ингибиторы тромбина Дабигатрана этексилат

Фармакодинамика. Тромбин (сериновая протеаза) активирует превращение фибриногена в фибрин в системе свертывания крови. Тромбин также активирует тромбоциты, факторы V, VIII, XI, что ведет к ускорению его собственного производства. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика. Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, после приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в активный дабигатран. После перорального приема фармакокинетический профиль дабигатрана в плазме крови характеризуется быстрым дозозависимым повышением концентрации (максимальна через 0,5-2 ч после введения). $t_{1/2}$ составляет 12-14 часов (приём препарата 1-2 раза в сутки). Хотя пероральная биодоступность низкая (6,5%), антикоагулянтный эффект является постоянным, и лабораторный мониторинг не требуется. При конъюгации дабигатрана образуется 4 фармакологически активных метаболита, дабигатран является основным активным метаболитом в плазме крови. Выводится в неизменном виде, преимущественно почками (85%), и только 6% - через ЖКТ. При нарушении функции почек выявлено существенное увеличение содержания дабигатрана в плазме. У пациентов с умеренным нарушением функции печени не было выявлено изменений концентрации дабигатрана в плазме крови по сравнению с пациентами без нарушения функции печени.

Клиническое применение:

1. Профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций.
2. Предупреждение инсульта, системной эмболии и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.
3. Лечение тромбоза глубоких вен/тромбоза легочной артерии и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

4. Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

По данным крупных исследований, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день значительно снижает риск инсульта по сравнению с варфарином с аналогичным риском больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день сопровождалось схожим с варфарином снижением частоты инсультов, но более выраженным снижением числа больших кровотечений. Обе дозировки дабигатрана заметно снижали число внутричерепных, жизнеугрожающих кровотечений. Дабигатран в дозе 300 мг/сутки является более эффективным, чем варфарин. Дабигатран в дозе 220 мг/сутки имеет лучший профиль безопасности.

Основные побочные реакции: ЖКТ кровотечение, анемия, тошнота, диспепсия, гастрит, боль в животе.

Дабигатран противопоказан:

- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев до начала терапии;
- одновременное назначение кетоконазола для системного применения;
- нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют);
- известная гиперчувствительность к дабигатрану;
- наличие протезированных клапанов сердца.

Пероральные антикоагулянты: прямые ингибиторы фактора Ха

Определено, что фактор Ха может быть лучшей мишенью, чем тромбин:

- Имеет меньше других функций вне коагуляции (по сравнению с тромбином);
- Ингибирование обладает более широким терапевтическим окном (большее разделение эффективности и кровотечения), *in vitro*;
- Ингибирование тромбина связано с риском рикошетного образования тромбина;
- По аналогии, эффективность парентеральных антикоагулянтов улучшается по мере увеличения селективности для фактора Ха: НФГ <НМГ< фондапаринукс.

Ривароксабан – селективный прямой ингибитор фактора Ха.

Фармакодинамика. Ингибирование фактора Ха позволяет эффективно блокировать усиленное образование тромбина и его эффекты на свертывание крови и тромбоциты, но не влияет на существующие уровни фактора II в крови.

Фармакокинетика. Максимальная концентрация ривароксабана в плазме достигается через 2-4 часа после применения внутрь (быстрое начало действия), биодоступность составляет 80-100%. Большая часть (92-95%) ЛС связана с белками плазмы. $T_{1/2}$ у пациентов молодого возраста 5-9 часов, у пациентов пожилого возраста – 11-13 часов. Метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P-450, возможно ингибирование азолами и ингибиторами протеаз ВИЧ), метаболиты удаляются в равной степени с мочой и стулом. Применение ривароксабана не требует лекарственного мониторинга.

Клиническое применение:

1. Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при наличии одного или нескольких факторов риска;
2. Лечение тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии у взрослых пациентов и профилактика их рецидивов;
3. Профилактика венозных тромбоэмболий у взрослых пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава;

Ривароксабан рекомендуется в фиксированной дозе 10 мг один раз в день, начиная с 6-10 часов после операции, для профилактики венозной тромбоэмболии после полной замены коленного/тазобедренного сустава. В сравнительных испытаниях его эффективность была схожа с режимом приема НМГ с последующим введением варфарина. Ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день оказался таким же эффективным, как варфарин, для предотвращения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Основные побочные реакции: кровотечение, анемия, тошнота, мышечные спазмы, периферические отеки.

Ривароксабан противопоказан:

- повышенная чувствительность к ривароксабану;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией, которая обуславливает клинически релевантный риск кровотечения;
- беременность и период лактации;
- наличие протезированных клапанов сердца.

Применение антикоагулянтов

Целью использования антикоагулянтов является предотвращение распространения тромбоза и эмболических осложнений путем снижения скорости образования фибрина. Они не растворяют уже образовавшийся тромб, но предотвращают рецидивы тромбоза. Гепарины используются для быстрого и кратковременного действия, в то время как пероральные антикоагулянты подходят для длительной поддерживающей терапии. Как правило, обе группы назначаются совместно; прием гепаринов прекращается через 4-7 дней, когда начинается антикоагуляция, опосредованная варфарином.

1. Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии. Поскольку венозные тромбы в основном являются фибриновыми тромбами, применение антикоагулянтов будет высокоэффективным. Профилактика венозных тромбоэмболий рекомендуется для всех пациентов высокого риска, включая прикованных к постели, пожилых, послеоперационных, послеродовых, постинсультных пациентов. При тромбозе глубоких вен / тромбоэмболии легочной артерии следует немедленно назначить НФГ/НМГ с последующей терапией варфарином.

Введение низких (профилактических) доз гепарина подкожно у пациентов, перенесших плановую операцию, значительно снизило частоту развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде. Это положение было распространено на другие ситуации, требующие длительной иммобилизации. Ингибирование небольшого количества фактора Ха предотвращает дальнейшую амплификацию активных продуктов, в частности тромбина. Это режим выбора, который не требует лабораторного мониторинга, при этом не повышается риск спонтанного кровотечения. НМГ/фондапаринукс в настоящее время практически вытеснили НФГ, за исключением случаев серьезных хирургических операций и случаев высокого риска, поскольку действие НФГ может быть быстро прекращено (короткий $t_{1/2}$, наличие специфического антидота – протамина сульфата).

Антикоагулянты имеют низкую ценность при хронических заболеваниях периферических сосудов.

2. Инфаркт миокарда. Артериальные тромбы представляют, в основном, тромбоцитарные тромбы; применение антикоагулянтов представляет сомнительную ценность. Частота их использования при остром инфаркте миокарда снизилась. Антикоагулянты не снижают краткосрочную летальность от инфаркта миокарда. Была надежда, что антикоагулянты предотвратят увеличение тромба и предотвратят рецидив, однако это не было подтверждено собранной статистикой. При вторичной профилактике инфаркта миокарда антикоагулянты уступают антиагрегантам. НФГ внутривенно или предпочтительно

НМГ/фондапаринукс подкожно один или два раза в день в течение 2-8 дней с последующим приемом пероральных антикоагулянтов в течение 3 месяцев или продолжением приема НМГ в течение 2-3 месяцев обычно назначают после реканализации коронарной артерии с помощью фибринолитической терапии. Гепарин также используется во время коронарной ангиопластики и установки стента.

3. Нестабильная стенокардия. Кратковременное применение гепарина снизило частоту возникновения инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией; АСК одинаково эффективна. В настоящее время рекомендуется использовать АСК + НФГ / НМГ, а затем АСК.

4. Фибрилляция предсердий. Все пациенты с фибрилляцией предсердий должны быть защищены от кардиоэмболического инсульта. Для этой цели эффективными вариантами являются варфарин / НОАК (дабигатран, ривароксабан) / низкие дозы гепарина / низкие дозы АСК. Метаанализы показали, что варфарин более эффективен, чем АСК. В настоящее время рекомендуется назначать варфарин с достижением целевого МНО 2-3 у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском развития инсульта (пожилые люди, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и т.д.) И резервировать АСК для пациентов с низким риском или для тех, кто не может принимать варфарин. НОАК имеют сравнимую с варфарином эффективность и лучший профиль безопасности у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

5. Цереброваскулярные заболевания. Все проведенные исследования, включая Международное исследование инсульта (IST), не смогли продемонстрировать существенную пользу антикоагулянтов при тромбозе сосудов головного мозга. Неврологические последствия сходны независимо от того, используются антикоагулянты или нет. Более того, на начальных этапах сложно исключить кровоизлияние в мозг, при котором последствия применения антикоагулянтов могут быть разрушительными. Антикоагулянты могут использоваться при эмболии церебральных сосудов, которые часто рецидивируют и могут быть предотвращены антикоагулянтами.

6. Сосудистая хирургия, протезирование клапанов сердца, тромбоз сосудов сетчатки, экстракорпоральное кровообращение, гемодиализ. Антикоагулянты показаны вместе с антиагрегантами для профилактики тромбоэмболии. Промывание гепарином каждые 4-8 часов используется для сохранения проходимости сосудистых катетеров.

7. ДВС-синдром возникает при отслойке плаценты и других акушерских состояниях, некоторых злокачественных новообразованиях и инфекциях. Гепарин парадоксально снижает риск кровотечения у таких пациентов, сохраняя факторы свертывания от участия в образовании множественных внутрисосудистых микротромбов.

Средства, повышающие свертывание крови (гемостатики)

Прокоагулянты – это вещества, которые способствуют коагуляции, и показаны при кровотечениях. Цельная кровь или свежзамороженная плазма обеспечивают все факторы, необходимые для коагуляции при дефиците любого фактора свертывания крови; также они действуют немедленно. Другие прокоагулянты включают:

1. Витамин К:

- К₁ (жирорастворимый филлохинон из растений);
- К₃ (синтетический жирорастворимый менадион, водорастворимый менадиона натрия бисульфит.

2. Разные ЛС:

- Фибриноген человеческий/тромбин человеческий;
- Криопреципитат;
- Десмопрессин;
- Этамзилат.

Витамин К это жирорастворимый витамин, необходимый для синтеза факторов свертывания крови (витамин коагуляции). Источники витамина К в продуктах питания включают зеленые листовые овощи, такие как капуста, шпинат; печень, сыр и т. д. Суточная потребность не определена, потому что для организма доступно различное количество менахинона (вит К₂), выделяемого бактериями толстого кишечника. Даже 3-10 мкг экзогенного витамина К в сутки может быть достаточно. Тем не менее, общая суточная потребность взрослого человека составляет 50-100 мкг.

Фармакодинамика. Витамин К действует как кофактор на поздней стадии синтеза печенью белков коагуляции - протромбина, факторов VII, IX и X. Вит-К-зависимое изменение (γ -карбоксилирование глутаматных остатков этих белков) наделяет их способностью связывать Ca^{2+} и связываться с фосфолипидами – свойствами, необходимыми для участия в каскаде коагуляции.

Жирорастворимые формы витамина К абсорбируются из кишечника с участием желчи, в то время как водорастворимые формы непосредственно всасываются в систему портальной вены. Активный транспорт в тощей кишке был установлен для К₁, в то время как К₂ и К₃ поглощаются с помощью простой диффузии. Витамин К концентрируется в печени, не образуя значительных запасов в организме. Метаболизируется в печени путем расщепления боковой цепи и конъюгации с глюкуроновой кислотой; метаболиты выводятся с желчью и мочой.

Дефицит витамина К возникает из-за заболеваний печени (цирроз), механической желтухи, синдрома мальабсорбции, длительной антимикробной терапии, которая изменяет кишечную флору. Наиболее важным проявлением дефицита является склонность к кровотечению (гематурия, гематомы, носовые кровотечения) из-за снижения уровня протромбина и других факторов свертывания в крови.

Клиническое применение витамина К – для профилактики и лечения кровотечений из-за дефицита факторов свертывания крови в следующих ситуациях:

1. Дефицит витамина К в рационе – очень редко встречается у взрослых. Прием 5-10 мг/сут витамина К быстро компенсирует дефицит.

2. Длительная антимикробная терапия: лечить так же, как и дефицит витамина К в рационе.

3. Синдромы механической желтухи или мальабсорбции (спру, регионарный илеит, стеаторея и т. д.): витамин К 10 мг в сутки.

4. Заболевание печени (цирроз печени, вирусный гепатит): сопутствующее кровотечение плохо отвечает на применение витамина К из-за повреждения гепатоцитов и неадекватного синтеза факторов свертывания.

5. Новорожденные: у всех новорожденных низкий уровень протромбина и других факторов свертывания. Дальнейшее снижение происходит в ближайшие несколько дней после родов. Причиной является как низкая способность синтезировать факторы свертывания крови, так и дефицит витамина К. Риск дефицита выше у недоношенного ребенка. Рекомендовано рутинное назначение витамина К 1 мг внутримышечно вскоре после рождения. Альтернативный вариант включает введение 5-10 мг витамина К в сутки матери за 4-12 часов до предстоящих родов. Целью терапии является профилактика и лечение геморрагической болезни новорожденного.

Менадион (К₃) не должен использоваться с этой целью (см. ниже).

6. Передозировка не прямых антикоагулянтов: это наиболее важное показание к применению витамина К. Следует избегать высокой дозы витамина К, поскольку она может сделать пациента невосприимчивым к непрямым антикоагулянтам в течение нескольких дней. Фитоменадион (К₁) – препарат выбора, поскольку он действует наиболее быстро; доза зависит от наличия кровотечения и степени гипопротромбинемии (необходимо определить МНО – международное нормализованное отношение):

- Тяжелая гипопротромбинемия: 10 мг фитоменадиона (K_1) внутримышечно с последующим введением 5 мг 4 раза в час; кровотечение обычно прекращается через 6-12 часов, нормальные уровни факторов свертывания восстанавливаются только через 24 часа.

- Умеренная гипопротромбинемия: 10 мг витамина К внутримышечно, затем 5 мг один или два раза в зависимости от ответа.

- Мягкая гипопротромбинемия: необходимо пропустить прием нескольких доз антикоагулянта.

Основные побочные реакции. Аллергические реакции редки при применении фитоменадиона. Менадион (K_3) может вызывать дозозависимый гемолиз. Особенно чувствительны пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и новорожденные. У новорожденных менадион (K_3) может усиливать развитие ядерной желтухи:

- вызывая гемолиз и увеличивая образование билирубина;
- путем конкурентного ингибирования глюкуронидации билирубина.

Фибриноген человеческий/тромбин человеческий в виде набора растворов для приготовления хирургического клея.

Фармакодинамика. Превращение фибриногена в фибрин происходит путем расщепления фибриногена на фибрин-мономеры и фибринопептиды. Агрегация фибрин-мономеров приводит к образованию фибринового сгустка. Фактор XIIIa (активированная под действием тромбина форма фактора XIII) связывает между собой нити фибрина. Ионы кальция необходимы как для превращения фибриногена, так и для перекрестного соединения фибрина.

Фармакокинетика. Препарат фибриногена/тромбина предназначен только для нанесения на поврежденные кожные покровы во время операции и противопоказан для внутрисосудистого введения, поэтому фармакокинетические исследования препарата у человека не проводились.

Клиническое применение. В качестве вспомогательного средства для поддержания гемостаза при хирургических операциях в случаях, когда стандартные хирургические методы недостаточно эффективны, в том числе для поддержания гемостаза при наложении швов при оперативных вмешательствах на сосудах и герметизации швов на твердых мозговых оболочках.

Клинические исследования подтвердили эффективность препарата фибриногена/тромбина как вспомогательного средства для обеспечения гемостаза и поддержки швов у пациентов, которым выполнили установку сосудистых имплантатов, а также ретроперитонеальные, интраабдоминальные, нейрохирургические оперативные вмешательства.

Противопоказания:

- Внутрисосудистое введение запрещено.
- Повышенная чувствительность к активным компонентам или любому вспомогательному веществу.

Криопреципитат – белковый препарат изогенной плазмы крови человека, содержащий в основном фактор свертывания крови VIII. В состав криопреципитата также входят фибриноген и небольшая примесь других белков, в том числе фибринстабилизирующий фактор.

Криопреципитат оказывает гемостатическое действие при повышенной кровоточивости, связанной со снижением активности антигемофильного глобулина (фактора VIII), фактора Виллебранда и фибринстабилизирующего фактора.

Клиническое применение. Профилактика и лечение кровотечений у больных гемофилией А, болезнью Виллебранда, также при кровотечениях другой этиологии, при которых имеется резкое снижение концентрации фактора VIII в плазме.

При введении криопреципитата следует учитывать совместимость по АВО - группам крови. Препарат перед применением растворяют в 50 мл воды для инъекций, при температуре 35-37°C. Вводится внутривенно струйно, медленно с помощью шприца или системы для переливания. Доза криопреципитата зависит от исходного содержания фактора VIII в крови пациента, характера и локализации кровотечений, степени риска хирургического вмешательства, наличия в крови специфического ингибитора, способного нейтрализовать активность фактора VIII. Доза криопреципитата выражается в единицах активности фактора VIII.

Для обеспечения эффективного гемостаза при наиболее частых осложнениях гемофилии (гемартрозы, почечные, десневые и носовые кровотечения), а также при удалении зубов, содержание фактора VIII в плазме должно быть не ниже 20% активности, при межмышечных гематомах, желудочно-кишечных кровотечениях, переломах, травме не ниже 40% активности, при большинстве хирургических вмешательств не менее 70% активности.

После полной остановки кровотечения введение препарата пациентам с гемофилией осуществляют с интервалом 12-24 часа и в дозе, обеспечивающей повышение содержания фактора VIII не менее чем на 20%. Такое лечение продолжают в течение нескольких дней до полного купирования воспалительных изменений или видимого уменьшения размеров гематомы.

При хирургических вмешательствах гемостатическую дозу препарата вводят за 30 минут до операции. При массивном кровотечении производят восполнение кровопотери. Раствор криопреципитата вводят повторно в конце операции в дозе, равной половине первоначальной. В течение 3-5 дней после операции необходимо поддерживать концентрацию фактора VIII в крови больного в тех пределах, что и во время операции. В дальнейшем послеоперационном периоде для поддержания гемостаза достаточно повысить содержание фактора VIII до 20% активности. Длительность гемостатической терапии составляет в большинстве случаев 7-14 дней и зависит от характера хирургического вмешательства, локализации кровотечения, репаративных особенностей ткани.

Основные побочные реакции. Парестезия слизистой оболочки полости рта, проходящая сразу же по окончании трансфузии (лечения не требует); озноб и повышение температуры тела (реакция купируется введением препаратов кальция и антигистаминных средств), аллергические реакции (крапивница, сыпь, чувство сдавления в груди, стридорозное дыхание, снижение АД, анафилаксия), образование антител к фактору свертывания крови VIII.

Противопоказания: Повышенная индивидуальная непереносимость.

Десмопрессин – аналог вазопрессина.

Фармакодинамика. Оказывает антидиуретическое действие, стимулирует активность фактора свертывания крови VIII у пациентов с гемофилией и болезнью Виллебранда: после инфузии 0,4 мкг/кг его уровень составляет 300–400% от первоначального; ответ проявляется через 30 мин и достигает максимума в течение 1,5–2 ч.

Десмопрессин в равной степени повышает содержание фактора VIII при легкой форме гемофилии А, болезни Виллебранда и у здоровых добровольцев. Наблюдается также быстрый рост концентрации плазминогена без клинически значимого усиления фибринолиза.

Клиническое применение:

Несахарный диабет, острая полиурия, полидипсия после операции в области гипофиза, первичное ночное недержание мочи (только для интраназального применения); для внутривенного введения – гемофилия А, болезнь Виллебранда (кроме типа IIb); никтурия.

Противопоказания:

Гиперчувствительность, врожденная или психогенная полидипсия, анурия, задержка жидкости различной этиологии, гипоосмолярность плазмы, недостаточность кровообращения, необходимость терапии диуретиками. Для внутривенного введения – нестабильная стенокардия, болезнь Виллебранда типа IIb.

Основные побочные реакции. Транзиторная головная боль, тошнота, спастическая боль в животе, дисальгоменорея, умеренная артериальная гипертензия, приливы, умеренное понижение АД, компенсаторная тахикардия (при внутривенном введении), аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок); отечность, локальная гиперемия, боль в месте инъекции.

Этамзилат

Увеличивает образование в стенках капилляров мукополисахаридов. Активирует образование тромбопластина, стимулирует образование III фактора свертывания крови. Нормализует проницаемость капилляров при патологических процессах, улучшает микроциркуляцию, повышает адгезию тромбоцитов, оказывает гемостатическое действие.

При внутривенном введении гемостатическое действие развивается через 5-15 мин, максимальный эффект – через 1-2 ч, действие длится 4–6 ч и более. При внутримышечном введении эффект наступает несколько медленнее.

Клиническое применение:

Кровотечения (кишечные, маточные и при оперативных вмешательствах) в оториноларингологической, офтальмологической, стоматологической, урологической, хирургической и гинекологической практике; капиллярные кровотечения, травмы, геморрагический диатез, диабетическая ангиопатия, полименорея.

Внутривенно, внутримышечно 1 ч до операции, для профилактики – 0,25–0,5 г (2–4 мл 12,5% раствора). При опасности послеоперационного кровотечения – 0,5–0,75 г (4–6 мл) в сутки. В лечебных целях – 0,25–0,5 г (2–4 мл) одномоментно, а затем – 0,25 г через каждые 4–6 ч. При метро- и меноррагиях – по 0,25 г через каждые 6 ч в течение 5-10 дней, затем – 0,25 г 2 раза в день во время геморрагии. При геморрагических диатезах и диабетических микроангиопатиях – по 0,25-0,5 г 1–2 раза в день.

Основные побочные реакции. Головная боль, головокружение, гиперемия лица, снижение АД, парестезии нижних конечностей.

Противопоказания

Геморрагии на фоне антикоагулянтов, тромбозы, тромбоэмболии (в т.ч. в анамнезе).

Фибринолитические (тромболитические) средства

В течение первых нескольких часов после образования тромбы находятся в нестабильном состоянии, так как активируются механизмы фибринолиза. При преобладании тромбогенных факторов над фибринолитическими происходит организация тромбов. Тромбоз коронарных артерий проявляется клиническими симптомами нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда, в особо опасных случаях наступает внезапная коронарная смерть. В отличие от антикоагуляционной терапии, фибринолитические (тромболитические) средства активно растворяют тромбы за счет сериновых протеаз, ускоряющих процесс превращения плазминогена в плазмин и гидролиза фибриногена и фибрина, что приводит к растворению тромбов. Тромболитики могут локально повышать концентрацию тромбина при растворении тромба, приводя к усилению агрегации тромбоцитов и тромбозу. Предотвратить это может комбинированная терапия антитромбоцитарными препаратами, такими как АСК, или антикоагулянтом гепарином.

Использование тромболитиков для растворения тромбов является стандартной терапией при остром инфаркте миокарда. Тромболитики полезны также в начальной стадии лечения острой периферической сосудистой окклюзии, тромбоза глубоких вен и массивной легочной эмболии. Венозные тромбы лизируются легче артериальных. При

лечении тромбоэмболии легочной артерии, вызываемой венозными тромбами, требуются меньшие дозы тромболитиков, чем для терапии острого инфаркта миокарда.

Тромболитические средства вводят в вену или редко – внутрикoronарно. Тромболитическую терапию проводят под контролем протромбинового времени, АЧТВ (увеличивают вдвое), уровня фибриногена и продуктов его деградации, гематокрита, количества тромбоцитов в крови, ЭКГ. После тромболизиса необходима ангиографическая оценка коронарной реперфузии.

Показания к назначению тромболитических средств включают:

1. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST не позднее первых 4-6 ч после возникновения ангинозного приступа. Тромболитики представляют собой альтернативу экстренному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с установкой стента. Реканализация тромбированной коронарной артерии достигается в 50-90% случаев. Время начала инфузии имеет решающее значение для уменьшения площади некроза, сохранения функции желудочков и снижения смертности (правило «золотого часа»).

2. Массивная или субмассивная тромбоэмболия легочной артерии. Может быть лучше сохранена функция легких, но снижение смертности не установлено.

3. Периферические артериальные тромбозы. Тромболитики реканализируют ~ 40% окклюзий артерий конечностей, особенно при использовании в первые 72 часа. Они показаны только тогда, когда хирургическая тромбэктомия не представляется возможным. Периферический внутриартериальный тромболизис был использован с большим успехом, сопровождается кратковременной терапией гепарином и длительной терапией АСК. Тромболитики не играют никакой роли при хронических заболеваниях периферических сосудов.

4. Тромбоз центральной вены сетчатки.

5. Тромбоз печеночных, почечных и других вен, кроме вен нижних конечностей. До 60% пациентов могут быть успешно вылечены. Тромболитики могут уменьшить последующую боль и припухлость, но основным преимуществом является сохранение венозных клапанов и может быть уменьшен риск легочной эмболии, хотя существует риск кровотечения.

6. Тромбоз дополнительных сосудистых шунтов (аорто-коронарных, артерио-венозных).

7. Тромбоз протеза трехстворчатого клапана сердца.

Классификация тромболитических средств:

1. Фибриннеспецифические тромболитики (стрептокиназа, урокиназа) – активаторы плазминогена, которые активируют как плазминоген, связанный с фибрином внутри тромбов, так и плазминоген, циркулирующий в крови. Таким образом, фибриннеспецифические тромболитические средства катализируют лизис фибрина тромбов и фибриногена крови. Они могут вызывать кровотечения.

2. Фибринспецифические тромболитики (алтеплаза) – активируют только плазминоген, ассоциированный с фибрином тромбов, при этом фибрин действует как кофактор. Комплекс фибрин-плазмин устойчив к инаktivации под влиянием антиплазминов. Селективные тромболитические средства эффективно растворяют тромбы и реже вызывают кровотечения.

Стрептокиназа – высокоочищенный белок, полученный из культуры β-гемолитического стрептококка группы С. Дозируют стрептокиназу в МЕ (международных единицах).

Фармакодинамика. Стрептокиназа не имеет собственной ферментативной активности и после внутривенной инфузии активируется, ковалентно связываясь с плазминогеном. Эквимоларный комплекс стрептокиназа-плазминоген, активируя вторую молекулу плазминогена, образует плазмин внутри тромбов и в циркулирующей крови. Стрептокиназа катализирует лизис тромба, а также лизис фибриногена и факторов свертывания V и VIII. После введения стрептокиназы создается гипофибриногенемия,

повышенный уровень продуктов деградации фибрина и фибриногена. Удлиняются протромбиновое время и АЧТВ.

В условиях внутривенной инфузии снижает АД и общее периферическое сопротивление сосудов с последующим уменьшением сердечного выброса и улучшением функции левого желудочка (в случае застойной сердечной недостаточности); увеличивает число коллатералей, снижает частоту летальных исходов при инфаркте миокарда и эпизодов загрудинной боли. При интракоронарном введении тромболизис наступает через 1 ч; улучшаются функциональные показатели сердца, снижается число тромботических обструктивных нарушений и смертельных исходов от эмболии легочной артерии.

При инфаркте миокарда введение стрептокиназы представляется предпочтительным по сравнению с назначением тканевого активатора плазминогена пациентам старше 75 лет, пациентам с небольшим задним инфарктом, а также в тех случаях, когда с момента инфаркта прошло более 4 ч.

Фармакокинетика. $t_{1/2}$ после введения 15000000 МЕ стрептокиназы – 1 час, активного комплекса стрептокиназа-плазминоген – около 23 мин. Биотрансформируется в печени путем гидролиза. При заболеваниях печени клиренс замедлен. Системный тромболитический эффект продолжается в течение 12-24 ч. Литическое влияние стрептокиназы на циркулирующие факторы свертывания может приводить к кровотечению у 10-20 % пациентов.

Основные побочные реакции.

1. Кровотечения, при этом у 0,1-1% пациентов развиваются внутричерепные кровоизлияния. Кровотечения реже вызывают фибринспецифические тромболитические средства. При опасных для жизни кровотечениях на фоне тромболитической терапии вливают в вену 2-4 единицы свежезамороженной плазмы; 100 ЕД криопреципитата, содержащего фибриноген и фактор VIIIa; ингибиторы фибринолиза – кислоты ϵ -аминокапроновую, n -аминометилбензойную, транексамовую.

2. Артериальная гипотензия.

3. Реперфузионные аритмии.

4. Аллергические реакции, включая развитие анафилактического шока. Стрептокиназа как белок бактериального происхождения обладает антигенными свойствами. В крови любого человека циркулируют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковых инфекций в популяции. Аллергические реакции могут возникать даже при первом введении стрептокиназы. В дальнейшем титр антител постепенно нарастает и через несколько недель достигает пика, превышающего исходный уровень в 1000 раз. У части пациентов титр антител возвращается к норме через 6 мес, однако во многих случаях он остается увеличенным в течение 2-4 лет. Антистрептокиназные антитела становятся причиной не только аллергических реакций, но и толерантности к стрептокиназе. Не рекомендуется повторное введение стрептокиназы после проведенного лечения и перенесенной стрептококковой инфекции. Для профилактики анафилактического шока перед вливанием стрептокиназы в вену вводят преднизолон и/или антигистаминные средства.

5. Реокклюзия коронарных артерий после успешной тромболитической терапии наблюдается у 15-20% пациентов, но он далеко не всегда сопровождается повторным инфарктом миокарда. Для профилактики реокклюзии необходимо раннее применение гепарина, хотя это повышает риск кровотечений.

Урокиназа – активатор плазминогена урокиназного типа. Синтезируется в форме гликопротеина проурокиназы в эндотелии сосудов и эпителии почечных канальцев. Проурокиназа превращается под влиянием сериновых протеаз в двухцепочечную урокиназу, цепи которой соединены одной дисульфидной связью.

Лекарственный препарат урокиназы получают из культуры ткани почек эмбриона человека или методом генной инженерии. Урокиназа более селективно, чем стрепто-

киназа, активирует плазминоген, связанный с фибрином тромбов, лизирует преимущественно фибрин, а не факторы свертывания крови. В сравнении с тканевым активатором плазминогена урокиназа в большей степени действует на циркулирующий в крови плазминоген, в результате образующийся в крови плазмин вызывает распад фибриногена – снижается агрегация тромбоцитов.

Применяют при остром инфаркте миокарда, венозном и артериальном тромбозах, тромбоэмболии легочной артерии. Вводят внутривенно. $t_{1/2}$ урокиназы – 15-20 мин. Дозируют в МЕ (международных единицах).

Основными побочными эффектами являются кровотечения. Урокиназа как фермент человека не стимулирует продукцию антител и редко вызывает аллергические реакции.

Алтеплаза – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (ТАП).

Фармакодинамика. ТАП – это сериновая протеаза, которая синтезируется в эндотелии сосудов и секретируется в кровь в виде одноцепочечной молекулы, которая превращается в двухцепочечную форму под влиянием плазмينا, трипсина, калликреина и фактора Ха. ТАП вызывает частичный протеолиз плазминогена с образованием плазмина. Отличительной особенностью ТАП является высокое сродство к фибрину, что в сотни раз ускоряет его действие на плазминоген. В результате ТАП с большей скоростью активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Таким образом, действие ТАП ограничивается фибрином тромба. Попадая в кровоток, ТАП связывается со специфическим ингибитором и поэтому мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, а также в меньшей степени снижает уровень фибриногена.

Для клинического использования получен рекомбинантный препарат ТАП – алтеплаза, которую вводят внутривенно при остром инфаркте миокарда (эффективна в первые 6-12 ч), при тромбоэмболии легочной артерии.

Назначение алтеплазы имеет преимущества для пациентов моложе 75 лет с перенесенным или обширным инфарктом, когда до начала тромболиза прошло не более 4 ч. Если в предшествующие 3-6 мес. пациент получал стрептокиназу, то при необходимости повторного тромболиза следует использовать алтеплазу во избежание анафилактического шока.

Фармакокинетика. $t_{1/2}$ алтеплазы – 4-8 мин. Уникальное свойство алтеплазы – высокая избирательность в отношении плазминогена, связанного с фибрином. По тромболитической эффективности превосходит стрептокиназу и урокиназу.

Несмотря на то, что алтеплаза мало действует на циркулирующий в крови плазминоген, при ее применении могут возникать геморрагические осложнения. В отличие от стрептокиназы не обладает антигенными свойствами.

Тромболитики имеют противопоказания аналогично противопоказаниям к назначению антикоагулянтов. Кроме того, тромболитические средства не применяют при сосудистых заболеваниях головного мозга, обширных ожогах, переломах костей, дегенеративных изменениях в артериях у лиц старше 75 лет, тромбозе глубоких вен нижних конечностей и наличии тромба в полостях сердца (опасность тромбоэмболии легочной артерии).

Антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза)

Фибринолиз и растворение сосудистых тромбов тормозят **кислоты – аналоги лизина и антиферментные средства**. Показания к их применению — кровотечения на фоне активации фибринолиза и гипофибриногенемии. Такие состояния возникают при передозировке тромболитиков, циррозе печени. Ингибиторы фибринолиза останавливают носовые кровотечения, ЖКТ кровотечения, легочные кровотечения при туберкулезе, бронхоэктазах, митральном стенозе, а также кровотечения после операций на органах, богатых тканевым активатором плазминогена.

Антагонизм с кининами и протеолитическими ферментами позволяет использовать ингибиторы фибринолиза при травматическом, септическом шоке, панкреатите, ожогах, менингите.

Лечение ингибиторами фибринолиза проводят под контролем уровня фибриногена и активности плазмينا в крови. Кроме того, при применении антиферментных средств определяют активность амилазы и других ферментов в крови и моче.

Кислота ϵ -аминокапроновая – производное лизина.

Фармакодинамика. Активный центр плазмينا взаимодействует с лизином в молекулах фибрина и фибриногена и катализирует гидролиз этих белков. Кислота ϵ -аминокапроновая по конкурентному принципу блокирует активный центр плазмينا. При ее введении сохраняются фибрин и фибриноген, стабилизируются тромбы.

Кислота ϵ -аминокапроновая ингибирует систему комплемента, протеолитические ферменты крови, продукцию кининов, стимулирует антитоксическую функцию печени.

Аналогичное действие оказывают **кислоты п-аминометилбензойная и транексамовая**. Кислота п-аминометилбензойная в три раза, кислота транексамовая в 10 раз активнее кислоты ϵ -аминокапроновой как ингибиторы фибринолиза.

Фармакокинетика. Кислоты аминокaproновая, аминoметилбензойная и транексамовая хорошо (60%) всасываются из кишечника и создают максимальную концентрацию в крови через 2-3 ч. 10-15 % их дозы подвергается биотрансформации в печени, остальное количество выводится в неизмененном виде почками. $t_{1/2}$ 2 ч. Препараты кумулируют при почечной недостаточности. Их действие сохраняется на протяжении 1-3 дней после отмены. Могут назначаться внутрь и внутривенно для остановки кровотечений различного генеза и местоположения.

Основные побочные реакции. При введении кислоты ϵ -аминокапроновой и ее аналогов могут появляться головокружение, тошнота, диарея, симптомы, напоминающие воспаление верхних дыхательных путей, изредка возникает миопатия. Передозировка опасна развитием тромбозов и тромбоэмболии.

При длительном введении кислоты ϵ -аминокапроновой в больших дозах (больше 24 г/сут. в течение шести дней) могут возникать кровотечения, обусловленные нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов.

Ингибиторы фибринолиза противопоказаны при индивидуальной непереносимости, повышенном свертывании крови, высоком риске тромбоэмболических состояний, ДВС-синдроме, почечной недостаточности, беременности.

Гордокс, Контрикал – антиферментные средства, которые получают из поджелудочной железы и околоушной железы крупного рогатого скота, соответственно. В их состав входит полипептид апронитин, образующий неактивные комплексы с трипсином, плазмином (в том числе ассоциированным со стрептокиназой), калликреином и гепарином.

Фармакодинамика. Антиферментные средства оказывают следующее действие:

- подавляют фибринолиз;
- уменьшают активацию фактора свертывания XII;
- тормозят продукцию кининов при участии калликреина (брадикинина — в крови, каллидина — в тканях);
- ослабляют повреждающее влияние трипсина на поджелудочную железу при панкреатите.

Фармакокинетика. Антиферментные средства после внутривенной инфузии сразу же создают максимальную концентрацию в крови, которая быстро снижается из-за экскреции почками, при этом апронитин подвергается биотрансформации в эпителии проксимальных извитых канальцев. $T_{1/2}$ апронитина колеблется в широких пределах – от 40-60 мин до 7-12 часов в зависимости от качества ЛС и функционального состояния почек.

Основные побочные реакции. Антиферментные средства как полипептиды вызывают анафилактические реакции – падение АД, бронхоспазм, расстройство мозгового кро-

вообращения. Перед их введением проверяют индивидуальную чувствительность с помощью кожной пробы.

Клиническая фармакология противоанемических лекарственных средств.

Анемия возникает, когда нарушается баланс между образованием и разрушением эритроцитов в результате:

1. кровопотери (острой или хронической – постгеморрагическая анемия);
2. нарушения образования эритроцитов из-за: • дефицита основных факторов, таких как железо (нарушение синтеза гема), витамин В₁₂, фолиевая кислота (нарушение синтеза ДНК; железо-, В₁₂- и фолиеводефицитная анемия, соответственно). • угнетения костного мозга (а- и гипопластические анемии), • угнетения синтеза эритропоэтина.
3. увеличения разрушения эритроцитов (гемолитическая анемия).

Метаболизм железа в организме. В организме содержится 2-5 г (в среднем 3,5 г) железа в составе:

- гемоглобина (Fe^{2+}) – 66%. Потеря 100 мл крови (содержащей 15 г гемоглобина) означает потерю 50 мг элементарного железа. Для повышения уровня гемоглобина в крови на 10 г/л требуется около 200 мг железа;

- ферритина и гемосидерина – 25%. Часть железа депонирована в составе ферритина (Fe^{3+}). Ферритин может насыщаться в разной степени; при полном насыщении он может удерживать до 30% железа по весу. Агрегаты ферритина образуют гемосидерин, который накапливается в ретикулоэндотелиальной системе, гепатоцитах и скелетных мышцах при избытке железа в организме;

- миоглобина (Fe^{2+}) (в мышцах) – 3%;

- геминовых (цитохромы, каталаза, пероксидаза) и негеминовых (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, НАД•Н-дегидрогеназа) ферментов (Fe^{2+} , Fe^{3+}) – 6%.

У взрослых мужчин потребность в железе составляет 0,5-1 мг/сутки, у женщин – 1-2 мг/сутки, младенцев – 60 мкг/кг массы тела, детей – 25 мкг/кг. При беременности (последних два триместра) потребность в железе возрастает до 3-5 мг/сутки.

Большое количество железа (>5 мг/100 г) находится в мясе, печени, яичных желтках, устрицах, пивных дрожжах, зародышах пшеницы, фасоли, сушеных фруктах. Среднесуточная диета содержит 10-20 мг железа. Пищевое железо присутствует либо в виде гема, либо в виде неорганического железа. Определено, что поглощение гемового железа лучше (до 35% по сравнению с неорганическим железом, которое в среднем составляет 5%) и происходит непосредственно без помощи носителя. Основная часть пищевого железа неорганическая и находится в форме Fe^{3+} . Биодоступность Fe^{2+} в три раза выше, чем Fe^{3+} . Неионизированное железо окисляется в Fe^{2+} под влиянием соляной кислоты желудочного сока, Fe^{3+} восстанавливается в Fe^{2+} при участии аскорбиновой кислоты.

Всасывание железа происходит в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника. Сначала происходит активный захват водорастворимых комплексов Fe^{2+} энтероцитами с помощью транспортера DMT1, затем Fe^{2+} транспортируется через базолатеральную мембрану в плазму крови простой диффузией по градиенту концентрации, либо с помощью ферропортина. Ферропортин синтезируется в течение 4-6 ч, поэтому препараты железа рационально назначать с интервалом в 6 ч. Часть Fe^{2+} внутри энтероцитов окисляется до Fe^{3+} и совместно с апоферритином образует ферритин. Этот ферритин обычно хранится в энтероцитах и теряется при их слущивании (продолжительность жизни 2-4 дня). При дефиците железа в пище, истощении его запасов в организме, усилении эритропоэза всасывание железа возрастает до 3-4 мг/сутки. На поглощение неорганического железа влияют несколько факторов.

Факторы, способствующие усвоению железа:

1. Соляная кислота – способствует восстановлению Fe^{3+} .
2. Аскорбиновая кислота, аминокислоты, содержащие SH-группу (напр., метионин) – восстанавливают Fe^{3+} и образуют абсорбируемые комплексы.

3. Мясо: за счет увеличения секреции соляной кислоты и обеспечения гемового железа.

Факторы, препятствующие усвоению железа:

1. Антациды делают железо нерастворимым, препятствуют его восстановлению.
2. Фосфаты, фитаты (в кукурузе, пшенице), тетрациклины – образуют малорастворимые комплексы с железом.

Железо поступает в плазму крови, где Fe^{2+} окисляется в Fe^{3+} и связывается с апотрансферрином, образуя трансферрин. Трансферрин участвует в транспорте железа в организме, взаимодействуя с специфическими трансферриновыми рецепторами клеток и отщепляя железо. При дефиците железа синтез трансферриновых рецепторов повышается, а уровень ферритина снижается (ранний маркер дефицита). Трансферрин доставляет Fe^{3+} в костный мозг, ретикулоэндотелиальную систему, скелетные мышцы. Ежедневно в плазму крови поступает 30-40 мг железа. Из этого количества 80% возвращается в костный мозг для включения в гемоглобин новых эритроцитов, остальное железо депонируется в составе ферритина и переходит в эритроциты по мере необходимости. При дефиците железа и гемолитических состояниях, когда происходит усиление эритропоэза, эритропоэтические клетки экспрессируют больше трансферриновых рецепторов, что повышает поступление железа в эритроцит. Железо, высвобожденное в результате разрушения старых эритроцитов (продолжительность жизни ~ 120 дней), находящееся в депо и абсорбированное в кишечнике, образует общий пул, который доступен для эритропоэза.

Мужчины в среднем теряют 0,5-1 мг железа за сутки, в основном, в виде слущенного эпителия слизистой оболочки ЖКТ, кожи. Две трети железа экскретируется кишечником, 1/3 – почками. У женщин потери железа увеличиваются до 1,5-2 мг/сутки вследствие менструаций (при беременности – 3-4 мг/сутки). У женщин во время беременности также необходим избыток железа (в целом, около 700 мг должно быть восполнено в последних 2 триместрах) для передачи плоду и компенсации кровопотери во время родов.

Несмотря на то, что недостаток железа может встречаться у детей и подростков в период их быстрой фазы роста, железодефицитная анемия считается в основном результатом хронического кровотечения. У женщин это обычно связано с потерей крови во время менструации и беременности, у мужчин и женщин в постклимактерическом периоде железодефицитная анемия связана с патологической потерей крови, причины заболевания следует немедленно установить.

Пероральные ЛС железа. Всем пациентам с железодефицитной анемией показана терапия препаратами железа. Предпочтительным способом введения препаратов железа является пероральный. Используют неорганические соли, металлоорганические ферроцены Fe^{2+} , хелатные соединения и сложные полинуклеарные гидроксидные комплексы Fe^{3+} . Соли Fe^{2+} недороги, имеют высокое содержание железа, быстрее поступают в кровь в сравнении с Fe^{3+} , причем с увеличением дозы эта разница возрастает.

Сравнительная характеристика ЛС, содержащих Fe^{2+} и Fe^{3+} , представлена в Таблице 112.

ЛС железа различаются по количеству элементарного железа в единице лекарственной формы (жевательные таблетки, драже, капсулы, сиропы для приема внутрь и др.), химической структуре железа (Fe^{2+} или Fe^{3+}), а фармакокинетикой (быстрого и пролонгированного высвобождения).

1. **СУЛЬФАТ ЖЕЛЕЗА** (содержит 32% элементарного железа) доступен по стоимости, часто оставляет металлический привкус во рту: **Сорбифер Дурулес** (таблетки 320 мг, что эквивалентно 100 мг элементарного железа, дополнительно содержит аскорбиновую кислоту); **Тардиферон** (таблетки ретард, содержат 80 мг элементарного железа и аскорбиновую кислоту).

2. **ГЛЮКОНАТ ЖЕЛЕЗА** (12% железа): **Ферронал** (таблетки 300 мг; сироп для детей, 5 мл содержит 300 мг препарата, что эквивалентно 35 мг элементарного железа;

Тотема (дополнительно содержит глюконат марганца и меди, раствор для приема внутрь, 10 мл содержит 50 мг элементарного железа).

3. **ФУМАРАТ ЖЕЛЕЗА** (33% железа): менее растворим в воде, чем сульфат железа, не имеет вкуса: **Ферретаб** (капсулы, содержат 50 мг элементарного железа и 0,5 мг фолиевой кислоты).

4. **ХЛОРИД ЖЕЛЕЗА: Гемофер** (раствор для перорального применения, в 1 мл содержит 44 мг Fe^{2+}).

5. **ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ ЖЕЛЕЗА** (Fe^{3+}): **Ферлатум** (1 флакон с 15 мл раствора для приема внутрь содержит железа протеин сукцинилата 800 мг, что соответствует 40 мг Fe^{3+}).

6. **ГИДРОКСИПОЛИМАЛЬТОЗНЫЙ КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА** (Fe^{3+}) – имеет высокое содержание элементарного железа, хорошую переносимость, отсутствие металлического вкуса, относительно лучше всасывается: **Феррум Лек** (сироп, в 5 мл – 50 мг элементарного железа; жевательные таблетки – 100 мг), **Мальтофер** (жевательные таблетки – 100 мг элементарного железа).

Таблица 112 - Сравнительная характеристика ЛС железа

Характеристика	ЛС, содержащее Fe^{2+}	ЛС, содержащее Fe^{3+}
Эффективность	Высокая	Высокая
Безопасность	Низкая	Высокая
Всасывание	Пассивная диффузия по градиенту концентрации	Активный транспорт
Острая токсичность	Высокая	Низкая
Хроническая токсичность	Высокий риск перегрузки железом	Низкая
Окислительное повреждение	Индукция окислительного стресса	Окислительный стресс не развивается
Соблюдение схемы применения ЛС	Частый отказ	Хороший комплаенс
Вкус	Металлический привкус	Приятный
Окрашивание зубов	Есть	Очень редко
Переносимость со стороны ЖКТ	Частые побочные эффекты	Хорошая
Взаимодействие с пищей	Снижение биодоступности	Нет взаимодействия

ЛС с замедленным высвобождением являются более дорогостоящими и малорациональными, поскольку большая часть железа абсорбируется в верхней части кишечника, тогда как эти препараты выделяют основную часть железа в дистальных отделах ЖКТ.

Всасывание железа из солей происходит пассивной диффузией, в меньшей степени — активным транспортом. Всасывание железа из железосодержащих комплексов является активным процессом. При выборе препаратов железа следует учитывать содержание элементарного железа в единице дозы.

Учитывая, что при дефиците железа его абсорбция возрастает по сравнению с нормой и составляет 25-30% (при нормальных запасах железа – всего 3-7%), взрослым пациентам необходимо назначать внутрь 100-200 мг элементарного железа в сутки ежедневно в 3 приема (младенцам и детям 3-5 мг/кг). Профилактическая доза составляет 30-60 мг железа в сутки. Профилактически ЛС железа назначают беременным женщинам (15-30 мг/сутки), недоношенным новорожденным детям (1-4 мг/сутки), при хронической кровопотере, на фоне лечения макроцитарной анемии витамином B_{12} и фолиевой кислотой.

Самочувствие пациентов улучшается через 3-4 дня от начала терапии, количество ретикулоцитов повышается через 7-10 дней, количество эритроцитов и содержание гемоглобина восстанавливаются спустя 4-9 нед. В последующие 3-4 мес. принимают препараты железа в поддерживающих дозах 60-80 мг в сутки для заполнения депо.

Таблетки, капсулы и драже проглатывают, не разжевывая, за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Абсорбция намного лучше, когда препараты железа принимаются натощак. Тем не менее, побочные эффекты также больше; возможно применение меньших доз между приемами пищи или больших доз после еды.

Препараты солей железа не сочетают с молоком, молочными продуктами, чаем, кофе, яйцами, хлебными злаками, бобовыми, содержащими Ca^{2+} и фитиновую кислоту.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном применении с препаратами железа может снижаться биодоступность фторхинолонов и тетрациклинов, бисфосфонатов, леводопы, левотироксина, метилдопы, пенициллина. Хлорамфеникол может ослаблять эффективность препаратов железа за счет снижения их стимулирующего действия на гемопоэз. Холестирамин, колестипол, ингибиторы протонной помпы, соли кальция и магния могут снижать всасывание железа в ЖКТ. С осторожностью следует применять препараты железа с аллопурином в связи с возможностью накопления железа в печени. Аскорбиновая кислота улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа. Препараты железа на основе гидроксиполимальтозного комплекса не взаимодействуют с лекарственными средствами и пищей.

Основные побочные реакции перорального железа. При окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} образуются свободные радикалы, вызывающие перекисное окисление мембранных липидов, модификацию клеточных белков, ДНК и РНК. Препараты железа (Fe^{3+}) на основе гидроксиполимальтозного комплекса не провоцируют окислительный стресс.

При приеме внутрь препараты железа снижают аппетит, вызывают боль в эпигастрической области, вздутие живота, окрашивание зубов, металлический привкус, тошноту, рвоту, колики, диарею или запор (связывают сероводород, продуцируемый микрофлорой в кишечнике). Терапия железом в дозе 200 мг/сутки сопровождалась диспепсическими расстройствами у 25 % пациентов. Железо окрашивает зубы, кал и, реже, мочу в темный цвет, образуя сульфид железа при реакции с сероводородом. Для предупреждения изменения цвета зубов после приема ЛС железа рекомендуется тщательно полоскать рот, а жидкие препараты – принимать через трубочку.

У детей длительный прием препаратов железа в больших дозах может вызывать рахит при нарушении ассимиляции фосфора.

Установлено, что лечение препаратами, содержащими сульфат железа, повышает риск гастроинтестинальных нежелательных явлений по сравнению с плацебо. Препараты железа на основе гидроксиполимальтозного комплекса реже вызывают нежелательные явления (26,8% пациентов в сравнении с 50,8% на фоне приема сульфата железа). Частота гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне перорального приема препаратов железа во многом зависит от приверженности пациентов к лечению.

Имеются сообщения о том, что водорастворимые пероральные препараты железа также негативно воздействуют на состав кишечной микробиоты, увеличивая присутствие потенциально патогенных бактерий. Совсем недавно появились опасения по поводу «доступности» железа в толстой кишке как фактора риска колоректального рака.

Переносимость перорального железа можно улучшить, начав терапию в низкой дозе и постепенно увеличивая до оптимальной. Ионизированные соли железа, используемые перорально, нельзя вводить инъекционно, поскольку они оказывают сильное преципитирующее действие на белки, а свободное железо в плазме является высокотоксичным.

Парентеральные ЛС железа. Парентеральное введение неионизированных органических комплексов железа проводят в стационарных условиях, если:

1. Пероральное железо плохо переносится.

2. Неспособность усваивать пероральное железо: нарушение всасывания; воспалительное заболевание кишечника, резекция желудка и кишечника, спру.
3. Низкая приверженность пациента к пероральному приему железа.
4. При наличии тяжелого дефицита железа с хроническим кровотечением, анемии перед операцией, в III триместре беременности, язвенной болезни, парентеральном питании.
5. Хроническая болезнь почек для лечения и профилактики анемии в преддиализный и диализный периоды.
6. Совместно с применением эритропоэтина: пероральное железо не может поглощаться с достаточной скоростью, чтобы удовлетворить требования эритропоэтин-индуцированного эритропоэза.

Терапия парентеральным железом требует расчета общей потребности пациента в железе по формуле:

Потребность в железе (мг) = 4,4 × масса тела (кг) × дефицит гемоглобина (г/дл).

При использовании парентеральных препаратов железа не рекомендуется превышать общий дефицит железа, который предварительно рассчитывают по формуле:

Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × (гемоглобин (норма, г/л) – гемоглобин (пациента, г/л) × 0,24 + депо железа (мг))

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг – 15 мг/кг, целевая концентрация гемоглобина – 130 г/л;
- более 35 кг – 500 мг, целевая концентрация гемоглобина – 150 г/л.

Максимальная доза парентерально вводимого железа – 100 мг/сутки, достаточное для полного насыщения трансферрина. Скорость наступления терапевтического эффекта при парентеральном введении железа такая же, как при назначении внутрь, однако количество ферритина восстанавливается быстрее. Внутримышечные или внутривенные инъекции ЛС железа обычно проводят 1-3 раза в неделю.

ЛС железа представляют собой сферические коллоидные комплексы, включающие содержащее железо ядро, сходное по структуре с физиологическим ферритином и покрытое углеводной оболочкой, благодаря которой комплекс устойчив и медленно высвобождает железо, препятствуя появлению свободного железа в сыворотке крови. Медленное высвобождение железа является причиной его хорошей переносимости. В кровотоке железо связывается с трансферрином, в тканях – хранится в составе ферритина, включается в синтез гемоглобина, миоглобина и большого количества ферментов. Препараты железа для парентерального введения различаются стабильностью комплекса, молекулярной массой, токсичностью, фармакокинетикой.

1. **ДЕКСТРАН ЖЕЛЕЗА** – высокомолекулярный коллоидный раствор, может быть введен внутримышечно и внутривенно. Железо в комплексе представлено в неионной водорастворимой форме и обладает очень низкой токсичностью, по своей химической структуре является аналогом физиологического комплекса ферритина с гидроксидом железа (Fe^{3+}). При внутримышечном введении препарат попадает в лимфатическую систему, циркулирует без связывания с трансферрином и попадает в клетки ретикуло-эндотелиальной системы, где железо диссоциирует и становится доступным для синтеза гема. 10-30% введенной дозы железа остается в связанном виде в зоне инъекции, что требует увеличения расчетной дозы на 25%. Препарат не экскретируется в мочу или желчь.

Космофер (содержит 50 мг элементарного железа в 1 мл). Внутримышечная инъекция проводится глубоко в ягодичную область 2 мл в день или через день. После введения тестовой дозы 0,5 мл декстрана железа внутривенно, можно вводить 2 мл внутривенно в день в течение 10 минут. Альтернативно, общую рассчитанную дозу разбавляют в 500 мл 5% раствора глюкозы/физиологического раствора и вводят внутривенно капельно в течение 4-6 часов под постоянным наблюдением. Инъекцию следует прекратить, если пациент жалуется на головокружение, парестезии или стеснение в груди.

2. **СОРБИТОЛ ЖЕЛЕЗА** – низкомолекулярный комплекс, который можно вводить только внутримышечно, откуда всасывание происходит непосредственно в кровоток, а не через лимфатическую систему. Не происходит локального связывания в мышцах, но около 30% дозы выводится с мочой (коричневый цвет мочи, необходимо предупредить пациента!); рассчитанная общая доза должна быть соответственно увеличена. Препарат связывается с трансферрином в плазме и может насыщать его, поэтому не подходит для внутривенного введения (оставшееся свободное железо высокотоксично). Противопоказан пациентам с заболеваниями почек. Доза: 75 мг в сутки (максимум 100 мг) ежедневно или через день.

Ферростат (железа (Fe^{3+}) гидроксид сорбитоловый комплекс) – 1 флакон с 2 мл раствора для внутримышечного введения содержит 100 мг железа.

3. **САХАРОЗНЫЙ КОМПЛЕКС ГИДРОКСИДА ЖЕЛЕЗА** представляет собой высокомолекулярный комплекс, в котором многоядерные центры железа (Fe^{3+}) гидроксида окружены снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы, вследствие чего его выведение через почки в неизменном виде невозможно. После внутривенной инъекции комплекс поглощается клетками ретикуло-эндотелиальной системы, где железо диссоциирует и утилизируется. Дозу 100 мг (максимум 200 мг) можно вводить внутривенно в течение 5 минут 1 раз в день или 1 раз в неделю, пока не будет введена общая расчетная доза. Раствор ЛС является сильнощелочным (содержит гидроксид натрия), исключая внутримышечное введение. Это ЛС особенно показано при анемии у пациентов с заболеваниями почек, но имеются сообщения о поражении почек.

Венофер (содержит 100 мг элементарного железа в 5 мл раствора для внутривенного введения).

4. **ГИДРОКСИПОЛИМАЛЬТОЗНЫЙ КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА** (Fe^{3+}) – снаружи многоядерные центры гидроксида Fe^{3+} окружаются многими нековалентно связанными молекулами полимальтозы, образуя макромолекулярный комплекс, который стабилен, не выделяет железо в виде свободных ионов, сходен по структуре с естественным соединением железа и ферритина. Железо, входящее в состав гидроксиполимальтозного комплекса, не обладает прооксидантными свойствами. Макромолекула быстро усваивается клетками ретикуло-эндотелиальной системы, прежде всего в костном мозге (до 80%), а также в печени и селезенке. Железо высвобождается и доставляется в клетки-мишени.

Феррум Лек (содержит 100 мг в 2 мл раствора для внутримышечного введения). Перед введением первой терапевтической дозы препарата каждому пациенту следует ввести тест-дозу, составляющую 1/4-1/2 амп. Феррум Лек (25-50 мг железа) для взрослого и половину суточной дозы для ребенка. При отсутствии побочных реакций в течение 15 мин можно ввести оставшуюся часть суточной дозы.

Основные побочные реакции парентерального железа. При внутримышечном введении ЛС железа возникает локальная боль, пигментация кожи, стерильный абсцесс, в редких случаях развивается паховая лимфаденопатия – особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Внутривенное введение ЛС железа сопровождается появлением флебита, головной боли, боли в груди, одышки, головокружения, тошноты, рвоты, металлического вкуса во рту, тахикардии, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, крапивницы, артралгии. Серьезными осложнениями являются анафилактический шок (1 случай на 1 млн инъекций), энцефалопатия с судорожным синдромом, гемолиз, гемохроматоз, лейкоцитоз, патология почек. Аллергические реакции характерны для парентеральных препаратов железа, содержащих декстран. Это требует наблюдения пациента, применения тест-дозы перед началом лечения, точного расчета количества железа, которое следует ввести во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в циркуляции.

Для того чтобы терапия парентеральными ЛС железа была эффективной и безопасной для пациента, необходимо строгое выполнение следующих **принципов лечения**:

1. Применение современных парентеральных ЛС железа с меньшей токсично-

стью и аллергенностью.

2. Определение общего дефицита железа в организме пациента.
3. Прекращение терапии после восполнения общего дефицита железа во избежание опасного перенасыщения организма железом.
4. Соблюдение техники проведения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа.
5. Обязательное выполнение требования инструкции по применению парентерального ЛС железа, если предусмотрено введение пробной дозы перед началом лечения;
6. Лечение рекомендуется проводить в диапазоне безопасных доз, так как нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми.

ЛС железа противопоказаны при гипохромной анемии на фоне нормального или избыточного содержания железа в организме, нарушении утилизации железа в костном мозге (гемохроматоз, апластическая, гемолитическая анемии), лейкозе. Кроме того, парентеральное введение железа противопоказано при тяжелой коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, остром гломерулонефрите, активном пиелонефрите, гепатите, почечной и печеночной недостаточности, аллергических заболеваниях.

Острое отравление железом протекает тяжело, особенно при парентеральном введении. Железо в токсической дозе повреждает эндотелиоциты сосудов, вызывает гемолиз, гипотензию, повышает проницаемость капилляров, уменьшает объем циркулирующей крови. При тяжелом отравлении железом развиваются сердечно-сосудистый коллапс, судороги, кома, возможен летальный исход. В некоторых случаях смерть наступает рано (в течение 6 часов), но обычно – через 12–36 часов от начала интоксикации.

Лечебные мероприятия при отравлении железом:

1. Неотложное внутримышечное (0,5–1 г (50 мг/кг)) или внутривенное (10–15 мг/кг/час) введение **дефероксамина** (антидот, комплексообразователь, образует со свободным железом крови хелатный комплекс, элиминируемый почками; дефероксамин не взаимодействует с железом в составе гемоглобина, трансферрина, дыхательных ферментов). Введение повторять каждые 4–12 часов до тех пор, пока содержание сывороточного железа не упадет ниже 300 мкг/дл.
2. Промывание желудка растворами натрия гидрокарбоната и дефероксамина, внутрь – яичный желток и молоко (сделать неабсорбированное в ЖКТ железо нерастворимым. Активированный уголь не адсорбирует железо!).
3. Коррекция шока, коллапса, дегидратации, ацидоза, дыхательной недостаточности.

Адекватное лечение уменьшает летальность при отравлении железом с 45% до 1%.

Клиническое применение ЛС железа:

1. Железодефицитная анемия. Дефицит железа является наиболее распространенной причиной анемии: по данным ВОЗ дефицит железа определяется примерно у каждого четвертого жителя планеты. Основные причины анемии: кровопотеря вследствие хронических желудочных, кишечных, почечных, маточных кровотечений или постоянного донорства крови, нарушение всасывания железа при резекции желудка, кишечника и синдроме мальабсорбции; недостаток железа в пище. Отрицательный баланс железа в организме сопровождается уменьшением количества и размеров эритроцитов, содержания железа в эритроцитах (гипохромная микроцитарная анемия) и ферритине, снижением количества трансферрина, нарушением функций вышеуказанных ферментов.

Следует выявить и устранить причину дефицита железа. Обычно препараты железа следует вводить перорально; парентеральная терапия должна быть зарезервирована для особых обстоятельств.

2. Профилактика дефицита железа: баланс железа является ненадежным у большинства менструирующих женщин, а также при беременности и у младенцев. В этих и других ситуациях (хронические заболевания, меноррагия, после острой кровопотери и т.д.) показано профилактическое применение железа.

3. Мегалобластная анемия. Когда применение витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты индуцируют активный гемопоэз, возможно развитие дефицита железа. У этих пациентов должен быть оценен статус железа (уровень сывороточного железа, ферритина) и соответственно назначены препараты железа.

Критерии эффективности лечения ЛС железа:

1. Ретикулоцитарная реакция: на 7-10-й день от начала лечения ЛС железа количество ретикулоцитов повышается (обычно на 2-3%) по сравнению с исходным значением.
2. Повышение концентрации гемоглобина к концу 4 недели терапии на 10 г/л и гематокрита на 3% по сравнению с исходным значением.
3. Исчезновение клинических проявлений заболевания через 1-1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
4. Восполнение железа в депо через 3-6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации ферритина сыворотки крови.

Причины неэффективности лечения ЛС железа включают:

1. ошибку при постановке диагноза железодефицитной анемии;
2. неадекватность дозировки препаратов железа;
3. ошибочную длительность лечения железодефицитной анемии;
4. низкий комплаенс пациента;
5. наличие у пациента мальабсорбции;
6. плохую переносимость назначенного препарата железа.

Эритропоэтин – наиболее важный фактор роста, гликопротеин, регулирующий эритропоэз, стимулирует пролиферацию и созревание клеток-предшественников эритропоэза, повышает продукцию эритроцитов. При недостатке эритропоэтина развивается тяжелая анемия. Основная часть эритропоэтина образуется в клетках коркового слоя почек, 10% продуцируется в печени. Гипоксия является главным стимулятором образования и секреции эритропоэтина. Провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1, интерфероны α и γ) подавляют секрецию эритропоэтина при инфекции и воспалении.

Рекомбинантные эритропоэтины: **ЛС ЭПОЭТИНА АЛЬФА (Эпрекс, Эпоцим) и БЕТА (Рекормон, Веро-Эпоэтин).**

Фармакодинамика. Стимулирует митоз и дифференциацию эритроидных клеток-предшественников. Увеличивает число эритроцитов, ретикулоцитов, содержание гемоглобина, улучшает работу сердца и кровоснабжение тканей.

Фармакокинетика. Биодоступность эпоэтина альфа после подкожного введения 25%, $t_{1/2}$ от 5-6 ч при внутривенном введении до 24 ч после подкожного введения.

Биодоступность эпоэтина бета после подкожного введения 23-42%, $t_{1/2}$ от 4-12 ч при внутривенном введении до 13-28 ч после подкожного введения.

Клиническое применение: Лечение анемии при хронической почечной недостаточности, гемодиализе, ВИЧ-инфекции на фоне лечения зидовудином, цитостатической химиотерапии, у недоношенных новорожденных; подготовка пациентов с анемией к операции с ожидаемой массивной кровопотерей.

Эти средства вводят под кожу или в вену (обычно три раза в неделю). Терапевтический эффект эритропоэтина наступает через 1-2 недели. При дефиците железа эритропоэтин комбинируют с препаратами железа. Не реже одного раза в неделю определяют гематокрит, уровень ферритина, подсчитывают количество эритроцитов, измеряют АД. В начале терапии гематокрит может возрастать до 30 %, при проведении поддерживающего курса – до 35 %.

Основные побочные реакции: гипертензия, головная боль, ощущение усталости, астения, головокружение, артралгии, загрудинные боли, тошнота, рвота, диарея, отеки, тромбофилия, судороги, кожные реакции в месте инъекции. Рекомбинантный эритропо-

этин человека не стимулирует продукцию антител и не вызывает серьезные аллергические реакции. У небольшого количества пациентов возникают кожная сыпь и боль в суставах как реакция на альбумин, присутствующий в препаратах эритропоэтина. При почечной недостаточности эритропоэтин может повышать АД, свертывание крови и вызывать судороги. Эти побочные эффекты обусловлены увеличением объема и вязкости крови.

Противопоказания: гиперчувствительность, неконтролируемая артериальная гипертензия, железодефицитные состояния, беременность, кормление грудью.

Витамин В₁₂. Цианокобаламин и гидроксикобаламин являются сложными кобальтсодержащими соединениями, присутствующими в рационе и называемыми витамином В₁₂. Витамин В₁₂ синтезируется в природе только микроорганизмами, у которых затем поглощается растениями (бобовые) и животными. Витамин В₁₂ синтезируется микрофлорой толстой кишки, но не доступен для поглощения организмом человека. Витамин В₁₂ в большом количестве содержится в продуктах животного происхождения – мясе, печени (10 мкг/100 г). Меньшее количество витамина находится в молоке, сыре, яйцах, рыбе. Он отсутствует в растениях за исключением бобовых, у которых образуется клубеньковыми бактериями. Потребность в витамине В₁₂ составляет 1-3 мкг/сутки (при беременности и кормлении грудью – 3-5 мкг/сутки).

Фармакокинетика. В желудке и тонком кишечнике витамин В₁₂ освобождается от белков пищи и присоединяет внутренний фактор Касла, который образуется в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. Это предохраняет витамин В₁₂ от разрушения при транспорте по ЖКТ. Биодоступность витамина В₁₂ в комплексе с внутренним фактором Касла достигает 80-90%, без него – 0-30%. В тонком кишечнике комплекс витамин В₁₂-внутренний фактор Касла связывается с рецептором на энтероцитах и всасывается в кровоток. Транскобаламин транспортирует витамин В₁₂ в печень, костный мозг и селезенку. Основной пул витамина В₁₂ (1-10 мг, 90% общего количества в организме) находится в печени, ежедневно используется 0,5-8 мкг. Вит В₁₂ не разрушается в организме: около 3-7 мкг витамина В₁₂ каждый день секретруется с желчью в кишечник, из этого количества 50-60% повторно всасывается в кровь (энтерогепатическая циркуляция). Для полного истощения запасов в организме требуется от 3 до 5 лет полного отсутствия В₁₂ в рационе.

Витамин В₁₂ полностью абсорбируется после внутримышечной или подкожной глубокой инъекции. В норме в моче обнаруживаются следы В₁₂, но при пероральном или парентеральном использовании фармакологических доз (> 100 мкг) с мочой выводится большая часть В₁₂, поскольку насыщаются места связывания с транскобаламином и свободный витамин В₁₂ фильтруется в клубочках почек.

Механизм действия. Активные коферментные формы витамина В₁₂, образуемые в организме, обладают различным биологическим значением:

- Метилкобаламин регулирует синтез ДНК и метионина. Метилтетрагидрофолат является донором метильной группы для витамина В₁₂, в результате чего образуются тетрагидрофолат и метилкобаламин. Тетрагидрофолат трансформирует дезоксиуридинмонофосфат в компонент ДНК – тимидинмонофосфат. Метилкобаламин метилирует гомоцистеин с образованием метионина, участвующего в синтезе белка, фосфолипидов, бетаина и холина. При дефиците витамина В₁₂ в развивающихся гемопоэтических клетках нарушается репликация ДНК, гемопоэз становится неэффективным, развивается мегалобластная анемия в сочетании с лейко- и тромбоцитопенией.

- Дезоксиаденозилкобаламин необходим для образования миелина нейронов, участвуя в изомеризации метилмалоновой кислоты в янтарную. Метилмалоновая кислота подавляет продукцию миелина.

Наиболее частые причины гипо- и авитаминоза В₁₂:

- Недостаток витамина В₁₂ в питании или нарушение его всасывания.
- Беременность, младенческий возраст.
- Гастрэктомия.

• Аутоиммунный гастрит – происходит разрушение париетальных клеток желудка → отсутствие внутреннего фактора Касла в желудочном соке (наряду с ахлогидрией) → неспособность поглощать витамин В₁₂.

- Хронический энтерит, дивертикулез кишечника.
- Заражение ленточными червями (лентец широкий).
- Токсическое воздействие на стенку желудка.
- Рак желудка.
- Наследственный дефект.
- Длительный прием некоторых лекарственных препаратов: метотрексат, сульфасалазин, триамтерен, 6-меркаптопурин, азатиоприн, 5-фторурацил, фенобарбитал.

Существует ряд причин, которые могут привести к развитию острой мегалобластной анемии: длительный наркоз закистью азота; тяжелые заболевания с массивными трансфузиями, диализом, полным парентеральным питанием, прием антагонистов фолатов.

В течение жизни В₁₂-дефицитной анемией страдает 1% населения. Дефицит витамина В₁₂ в крови отмечается у 10% людей старше 70 лет.

Авитаминоз В₁₂ проявляется следующими синдромами:

• Гематологический – мегалобластная анемия (преимущественно), выявляются нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами, гигантские тромбоциты, лейкопения, тромбоцитопения.

• Гастроэнтерологический – глоссит, стоматит, атрофия слизистой желудка и кишечника.

• Нейропсихический – фуникулярный миелоз вследствие демиелинизации, деструкции аксонов в коре головного мозга и боковых канатиках спинного мозга. Возникают парестезия, расстройства равновесия и координации движений, снижаются сухожильные рефлексы, при прогрессировании авитаминоза присоединяются параличи, амнезия, нарушения зрения центрального происхождения, галлюцинации, деменция, эпизоды потери сознания.

Патогенетическая терапия В₁₂-дефицитной анемии базируется на парентеральном введении цианкобаламина (прием витамина В₁₂ внутрь в составе поливитаминных средств показан только при его дефиците в пище!).

Цианкобаламин (1 мл раствора для инъекций содержит 200 или 500 мкг цианкобаламина) вводится внутримышечно по 100-200 мкг через день до наступления гематологической ремиссии; при наличии фуникулярного миелоза и при макроцитарных анемиях с нарушениями нервной системы – по 500 мкг и более на инъекцию (в первую неделю ежедневно, а затем с интервалами между введениями до 5-7 дней). Одновременно назначают фолиевую кислоту и препараты железа. В период ремиссии при отсутствии явлений фуникулярного миелоза вводят для поддерживающей терапии по 100 мкг цианкобаламина 2 раза в месяц, а при наличии неврологических явлений – по 200-400 мкг 2-4 раза в месяц.

Реакция на введение витамина В₁₂ драматична – симптоматическое улучшение начинается через 2 дня: улучшается аппетит, пациент чувствует себя лучше; повреждения слизистой оболочки заживают через 1-2 недели. Критерий гематологической ремиссии – ретикулоцитарный криз на 5-6 день лечения, трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое. Содержание ретикулоцитов становится максимальным на 8-9-й день, к 14-му дню нормализуется. Уровень гемоглобина и эритроцитов начинает увеличиваться через 2 недели и нормализуется между 4 и 6 неделями лечения в зависимости от выраженности дефицита витамина В₁₂. Могут развиваться гипохромия и микроцитоз эритроцитов. Количество тромбоцитов нормализуется через 10 дней, а количество лейкоцитов – через 2-3 недели. Гиперсегментация ядер нейтрофилов сохраняется до 10-14-го дня от начала лечения. В костном мозге мегалобласты исчезают в течение 24-48 ч от назначения препарата. В биохимическом анализе крови увеличиваются уровни мочево-

кислоты и холестерина (максимум на пике ретикулоцитоза); уровни билирубина, ЛДГ, ЩФ нормализуются. Уменьшается уровень сывороточного железа. Время, необходимое для полного восстановления анемии, зависит от тяжести заболевания. Неврологические показатели улучшаются медленнее, процесс восстановления может занять несколько месяцев. Полное выздоровление может не произойти, если дефицит витамина В₁₂ был серьезным или сохранялся в течение 6 месяцев и более.

Препараты витамина В₁₂ также назначают при постгеморрагической железодефицитной, апластической анемиях, диабетическом неврите, невралгии тройничного нерва, боковом амиотрофическом склерозе, радикулите, параличах, психических болезнях, гепатите и циррозе печени, в периоде выздоровления после тяжелой операции. У детей витаминотерапия показана при недоношенности, гипотрофии, болезни Дауна, церебральном параличе, метилмалоновой ацидурии.

Терапия витамином В₁₂ неэффективна при дефиците железа в организме, инфекциях, воспалительных заболеваниях, опухолях, гипотиреозе, почечной недостаточности.

Витамин В₁₂ хорошо переносится и лишь изредка вызывает побочные эффекты – повышение свертывания крови, нервное возбуждение, тахикардию, боль в области сердца, аритмию (вследствие гипокалиемии), аллергические реакции.

Препараты витамина В₁₂ противопоказаны при тромбозах, тромбоэмболии, эритроцитозе, остром инфаркте миокарда, доброкачественных и злокачественных новообразованиях, наследственной дегенерации зрительного нерва.

Фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота, витамин В₉) содержится в зеленых листьях растений, овощах, фруктах, злаках, бобах, сыре, печени, дрожжах, синтезируется микрофлорой кишечника. При кулинарной обработке продуктов может разрушаться 90 % витамина В₉.

Потребность в фолиевой кислоте 50 мкг/сутки, при беременности – 400-800 мкг/сутки, кормлении грудным молоком – 300-600 мкг/сутки.

Фармакокинетика. В пище фолиевая кислота находится в форме полиглутамата. Фолиевая кислота хорошо и полностью всасывается в ЖКТ, преимущественно в верхних отделах двенадцатиперстной кишки. Небольшие количества фолиевой кислоты поглощаются с помощью активного транспорта (специфический белок-переносчик в слизистой оболочке кишечника). Большие фармакологические дозы могут абсорбироваться путем пассивной диффузии, но поглощается только часть фолиевой кислоты. Отщепление остатков глутаминовой кислоты в слизистой оболочке тонкого кишечника катализирует фолат-деконъюгаза. В энтероцитах фолиевая кислота восстанавливается в тетрагидрофолат, затем превращается в 5-метил тетрагидрофолат, поступающий в кровь. В крови тетрагидрофолат и 5-метил тетрагидрофолат на 60-70% связываются с белками. Депонируется и метаболизируется в печени с образованием тетрагидрофолата (в присутствии аскорбиновой кислоты). Печень выделяет 5-метил тетрагидрофолат в желчь, которая в значительной степени реабсорбируется из кишечника: происходит энтерогепатическая циркуляция. Общий пул фолатов в организме составляет 5-10 мг (наибольшее количество находится в печени и ликворе). Фолиевая кислота активно транспортируется через плаценту к плоду, создавая концентрацию в его плазме крови и эритроцитах соответственно в пять и два раза более высокую, чем в плазме и эритроцитах матери. Выделяется с грудным молоком. Фолиевая кислота выводится почками, преимущественно в виде метаболитов. Если принятая доза значительно превышает суточную потребность в фолиевой кислоте, то 50-90% дозы элиминируется в неизмененном виде. Выводится с помощью гемодиализа.

Механизм действия. Фолиевая кислота неактивна как таковая и восстанавливается до коферментной формы в два этапа: фолиевая кислота → дигидрофолат → тетрагидрофолат с помощью фолатредуктазы и дигидрофолатредуктазы, соответственно. Аскорбиновая кислота защищает фолаты в восстановленной форме. Другие кофакторы, например пиридоксаль и т. д. необходимы для некоторых из нижеуказанных реакций.

Тетрагидрофолат опосредует ряд реакций переноса углерода в виде метильной группы:

1. Превращение гомоцистеина в метионин: витамин В₁₂ действует как промежуточный носитель метильной группы (см. выше). Это самая важная реакция, которая высвобождает тетрагидрофолат из метилированной формы.
2. Образование тимидинмонофосфата, важнейшего компонента ДНК.
3. Превращение серина в глицин.
4. Синтез пуринов.
5. Участие в метаболизме гистидина.

Дефицит фолиевой кислоты возникает из-за:

- неадекватного рациона питания
- нарушения всасывания: особенно при заболеваниях верхних отделов кишечника - целиакия, тропический спру, регионарный илеит и т. д. Дефицит развивается быстрее, поскольку не усваивается пищевая фолат и фолат в составе желчи.
- хронического алкоголизма: потребление фолиевой кислоты, как правило, низкое. Более того, нарушаются её высвобождение из клеток печени и рециркуляция.
- повышенной потребности: беременность, периоды лактации, быстрого роста, гемолитическая анемия и другие заболевания с высокой скоростью клеточного обмена.
- длительного применения оральных контрацептивов и противоэпилептических средств (фенитоин, фенобарбитал, гексамидин) – препятствуют всасыванию и хранению фолиевой кислоты. Последние как индукторы метаболизма также ускоряют инактивацию фолиевой кислоты в печени. Ингибиторами фолатредуктазы являются метотрексат и триметоприм.

Симптомы дефицита фолиевой кислоты:

- макроцитарная анемия, неотличимая от мегалобластной анемии из-за дефицита витамина В₁₂. Тем не менее, дефицит фолиевой кислоты развивается быстрее, если прекращается внешнее поступление: запасы в организме сохраняются только в течение 3-4 месяцев (запасов витамина В₁₂ хватает на 3-5 лет).
- Повреждение эпителия: глоссит, энтерит, диарея, стеаторея.
- Дефекты развития нервной трубки, включая spina bifida и формирование менингомиелоцеле у новорожденного из-за дефицита фолиевой кислоты у матери.
- Общая слабость, потеря веса, бесплодие.
- Неврологические расстройства ограничиваются раздражительностью, сонливостью, ухудшением памяти.

Клиническое применение:

1. Лечение макроцитарной анемии при:
 - Дефиците фолиевой кислоты в организме.
 - Повышенной потребности: беременность, кормление грудью, младенчество, во время лечения тяжелой железодефицитной анемии, гемолитических анемий.
 - Лечении В₁₂ дефицитной анемии: запасы фолатов могут быть низкими, а дефицит может быть проявлен, когда витамин В₁₂ вызывает усиление гемопоэза. Фолиевая кислота играет только вторичную и вспомогательную роль в этом состоянии. Фолиевую кислоту никогда не следует вводить отдельно пациентам с дефицитом витамина В₁₂, поскольку может возникнуть гематологический ответ, но неврологический дефект может ухудшиться из-за перенаправления низкого количества витамина В₁₂, присутствующего в организме, на гемопоэз.
 - Синдроме мальабсорбции: спру, целиакия, идиопатическая стеаторея и т. д.
 - Проведении противоэпилептической терапии: макроцитарная анемия может возникать вследствие длительной терапии фенитоином/фенобарбиталом, следует избегать больших доз фолиевой кислоты, что может противодействовать противосудорожному эффекту.

Используют синтетический препарат фолиевой кислоты для приема внутрь. Она входит также в состав многих поливитаминных средств. Взрослым и детям любого возраста начальная доза – 1 мг/сут внутрь. При применении больших доз может возникать резистентность. Следует иметь в виду, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повышенных количествах фолиевой кислоты. Поддерживающее лечение: для новорожденных – 0,1 мг/сут; для детей до 4 лет – 0,3 мг/сут; для детей старше 4 лет и взрослых – 0,4 мг/сут; при беременности и лактации – от 0,1 до 0,8 мг/сут.

При адекватном лечении кислотой фолиевой пациентов с макроцитарной анемией эритропоэз нормализуется через 48 ч, ретикулоциты появляются спустя три дня. Кроме того, значительно уменьшается концентрация свободного железа в крови, исчезает диарея.

2. Профилактика дефицита фолиевой кислоты: только при наличии определенных предрасполагающих факторов.

3. Ограничение токсичности метотрексата. **Фолиниевая кислота (лейковорин)** является активной формой кофермента, которая не нуждается в восстановлении дигидрофолатредуктазой, которую ингибирует метотрексат.

4. Повышение противоопухолевой эффективности 5-фторурацила – вводят фолиниевую кислоту.

Используют синтетический препарат фолиевой кислоты для приема внутрь. Она входит также в состав многих поливитаминных средств. Взрослым и детям любого возраста начальная доза – 1 мг/сут внутрь. При применении больших доз может возникать резистентность. Следует иметь в виду, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повышенных количествах фолиевой кислоты. Поддерживающее лечение: для новорожденных – 0,1 мг/сут; для детей до 4 лет – 0,3 мг/сут; для детей старше 4 лет и взрослых – 0,4 мг/сут; при беременности и лактации – от 0,1 до 0,8 мг/сут.

При адекватном лечении кислотой фолиевой пациентов с макроцитарной анемией эритропоэз нормализуется через 48 ч, ретикулоциты появляются спустя три дня. Кроме того, значительно уменьшается концентрация свободного железа в крови, исчезает диарея.

Основные побочные реакции: Аллергические реакции – кожная сыпь, кожный зуд, бронхоспазм, эритема, гипертермия. Изредка фолиевая кислота вызывает диспепсические расстройства.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам ЛС; дефицит сахаразы, изомальтазы; непереносимость фруктозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: фолиеводефицитные анемии с дефицитом цианокобаламина. При В₁₂-дефицитной анемии фолиевая кислота, улучшая гематологические показатели, маскирует неврологические осложнения. Пока не исключена В₁₂-дефицитная анемия, назначение фолиевой кислоты в дозах, превышающих 0,1 мг/сут, не рекомендуется (исключение – беременность и период лактации). При применении больших доз фолиевой кислоты, а также при терапии в течение длительного периода возможно снижение концентрации цианокобаламина.

Лекарственные взаимодействия:

- Антациды (в т.ч. препараты кальция, алюминия и магния), колестирамин, сульфониламиды (в т.ч. сульфасалазин) снижают абсорбцию фолиевой кислоты. Во время лечения антациды следует применять спустя 2 ч после приема фолиевой кислоты, колестирамин – за 4-6 ч до или спустя 1 ч после приема фолиевой кислоты.

- Метотрексат, пириметамин, триамтерен, триметоприм ингибируют дигидрофолатредуктазу и снижают эффект фолиевой кислоты (вместо нее пациентам, применяющим эти препараты, следует назначать кальция фолинат).

- Фолиевая кислота ослабляет противосудорожный эффект противоэpileптических средств, что может стать причиной судорожных припадков у пациентов эpileпсией.

Глава 12

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения сахарного диабета 2 типа и заболеваний щитовидной железы

Эндокринная система состоит из желез, которые имеют специализированные группы (кластеры) клеток и гормонов, химических транмиттеров, секретируемых железами в ответ на стимуляцию. Вместе с ЦНС, эндокринная система регулирует и поддерживает активность метаболизма и гомеостаз (постоянство внутренней среды организма человека). Группы ЛС, которые используются для лечения расстройств эндокринной системы, включают природные гормоны и их синтетические аналоги, гормоноподобные средства, ЛС которые активируют или подавляют гормональную секрецию. Важное значение в организме человека имеет гормон инсулин, который вырабатывается β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. При недостатке инсулина в организме человека или снижении чувствительности периферических тканей к инсулину развивается сахарный диабет.

В настоящее время существует большой выбор лекарственных средств инсулина с различными фармакокинетическими характеристиками и пероральных сахароснижающих ЛС с разными механизмами действия. Это позволяет проводить индивидуальную коррекцию обменных процессов при любом типе сахарного диабета.

Инсулин – анаболический гормон, влияющий на ассимиляцию углеводов, белков. Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей, включающих 51 аминокислотный остаток. А-цепь содержит 21 аминокислоту, В-цепь – 30 аминокислот. А и В цепи соединены двумя бисульфидными мостиками, третий бисульфидный мостик формирует третичную структуру цепи А. Инсулин метаболизируется практически во всех тканях организма, но основной метаболизм осуществляется в печени, почках, поджелудочной железе и плаценте. Основной фермент разрушающий инсулин – глутатион-инсулин-трансгидрогеназа. Период полураспада инсулина – около 5 минут.

Механизм действия.

Инсулин стимулирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны, в результате чего клетки получают субстрат для энергетического метаболизма и синтеза гликогена (энергетические запасы). Инсулин подавляет действие гормонов гипофиза, активацию надпочечников. Под воздействием инсулина происходит синтез белков и жирных кислот.

В условиях дефицита инсулина или низкой чувствительности рецепторов тканей к инсулину блокируется поступление глюкозы в мышцы и жировую ткань, снижается уровень глюкозы в клетках, ткани испытывают «энергетический голод». Включаются компенсаторные механизмы (контринсулярные гормоны), приводящие к увеличению глюкозы в крови, которая не может проникнуть в клетки тканей и включится в процесс образования энергии (энергетический дефицит или «голод среди изобилия»). Для обеспечения клеток энергией, с помощью контринсулярных гормонов (соматотропин, глюкагон, кортизол, катехоламины, кортикотропин), включается другой путь получения энергии. Активируется липолиз, жиры расщепляются до свободных жирных кислот (СЖК), которые становятся источником энергии для мышц.

Из СЖК также образуются кетоновые тела, которые становятся источником энергии для головного мозга.

Классификация группы инсулина.

Существуют четыре генерации инсулинов:

- ЛС первого поколения – ЛС животного происхождения (из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота) содержат примеси (проинсулин, глюкагон, соматостатин, полипептиды) до 20%;

- ЛС второго поколения (монопиковые, содержание примесей - до 0,5%);

- ЛС третьего поколения (монокомпонентные – полностью очищенные);
- ЛС четвертого поколения – инсулин человека, полученный генноинженерным или полусинтетическим способом.

Различия в структуре между инсулинами различных млекопитающих обусловлены всего несколькими аминокислотами. Бычий инсулин отличается от человеческого инсулина тремя аминокислотами (чаще возникают аллергические реакции), свиной инсулин – одной аминокислотой. Человеческий инсулин получают двумя способами – полусинтетическим (замена аминокислоты в свином инсулине) и биосинтетическим (генно-инженерные технологии).

По длительности действия (Таблица 113) различают инсулины ультракороткого (ИУД) и короткого действия (ИКД), инсулины средней продолжительности действия (ИСД) и инсулины длительного действия (ИДД).

Таблица 113 - Длительность действия лекарственных средств инсулина

Вид инсулина	Начало действия	Пик действия, часы	Длительность действия, часы
инсулины ультракороткого (ИУД) и короткого действия (ИКД)			
инсулин аспарт	10-20 мин	1-3	3-5
инсулин глулизин	10-20 мин	0,5-1,5	3-5
инсулин лизпро	10-20 мин	0,5-1,5	3-5
инсулин растворимый	30-45 мин	1-4	5-8
инсулины средней продолжительности действия (ИСД)			
инсулин-изофан	1-2 ч	4-12	10-24
инсулины длительного действия (ИДД)			
инсулина-цинк кристаллического суспензия	4-6 ч	16-18	20-36
инсулин гларгин	1-4 ч	5-24 «плато»	18-24
инсулин детемир	2-4 ч	3-14 «плато»	14-24

Дозирование осуществляется индивидуально с учётом суточного профиля гликемии и глюкозурии.

Цель оптимального подбора ЛС для инсулинотерапии – достижение максимальной компенсации не только углеводного обмена, но и других нарушений метаболизма. Дозу инсулина корректируют при изменении режима питания, повышении физической нагрузки, хирургических операциях, выраженном нарушении функции почек, беременности, лактации.

Показания к назначению:

- Сахарный диабет 1-го типа.
- Состояние прекомы или комы, осложнившее течение сахарного диабета (кетоацидотическая, лактацидемическая, гиперомолярная).
- Ювенильный сахарный диабет.
- СД 2-го типа, резистентный к пероральным сахароснижающим средствам.
- При наличии противопоказаний к пероральным сахароснижающим средствам.
- Беременность, лактация.
- Тяжёлые интеркуррентные сопутствующие заболевания.
- Оперативные вмешательства.

Побочные реакции:

- Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока (после купирования анафилактического шока – смена инсулина).

- Гипогликемия (немедленно купировать приемом внутрь легко усвояемых углеводов, 60-80 мл 40% глюкозы).
- Липодистрофия (в этот участок вводится высокоочищенный человеческий или свиной инсулин).

Взаимодействие.

Усиливают гипогликемический эффект инсулина:

- Неселективные β -адреноблокаторы;
- Ингибиторы АПФ;
- НПВС;

Снижают гипогликемический эффект инсулина:

- ГКС;
- Пероральные контрацептивы;
- Тиазидовые диуретики;
- Гормоны щитовидной железы.

Предложены новые инсулины. В основном переходят на человеческий генноинженерный инсулин. Пятилетнее наблюдение за применением инсулина гларгин (Лантус) доказало его безопасность. Введение один раз в сутки на фоне применения производных сульфанилмочевины является простым и эффективным путем быстрого и стабильного лечения СД 2 типа.

Пероральные сахароснижающие лекарственные средства.

Применяются для лечения сахарного диабета 2 типа (инсулиннезависимого), который не компенсируется диетическим питанием.

Классификация пероральных сахароснижающих ЛС.

1. ЛС повышающие секрецию инсулина (**секретагоги** - secretagogues):
 - производные сульфанилмочевины (толбутамид, глибенкламид, гликвидон, хлорпропамид, глипизид, гликлазид, глимепирид);
 - меглитиниды (натеглинид, репаглинид).
2. ЛС, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (**сенситайзеры**):
 - бигуаниды (метформин);
 - тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон).
3. ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике (**гликомодуляторы**):
 - ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза, меглитол).
4. ЛС, корректирующие «поступление глюкозы» с учетом гликемического контроля (**инкретины**):
 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1; эксенатид, лираглиптин).
 - ингибиторы дипептидил-пептидазы-IV (DPP-4; ситаглиптин, видаглиптин).

Производные сульфанилмочевины.

- Повышают чувствительность рецепторов тканей к инсулину;
- Увеличивают инкрецию инсулина из β -клеток поджелудочной железы при повышении концентрации глюкозы в крови;
- Усиливают поглощение глюкозы клетками ткани и печени;
- Тормозят липолиз в жировой ткани и глюконеогенез в печени;
- Ингибируют инкрецию глюкагона.

Первая генерация: толбутамид, карбутамид, толазамид;

Вторая генерация (после 1968 г.): глибенкламид, гликвидон, хлорпропамид, глипизид, гликлазид (высокая фармакологическая активность, низкая токсичность, ангиопротективное действие, снижают холестерин крови и агрегацию тромбоцитов).

Третья генерация: глимепирид (модулирует физиологический процесс выброса инсулина в кровь).

Характеристика производных сульфанилмочевины представлена в Таблице 114. Чем больше длительность действия, тем меньше опасности длительного снижения уровня глюкозы в крови. Учитывая длительность действия, производные сульфанилмочевины принимают от 1 до 3 раз в сутки за 30-60 минут до еды.

Перевод пациентов, получавших инсулин на производные сульфанилмочевины возможен, когда глюкоза натощак составляет менее 11 ммоль/л. Начинают с максимальных доз с постепенным снижением до поддерживающих на фоне компенсации СД. Устойчивость клинического эффекта наступает в среднем к 5-7 дню терапии, реже к 14 дню. Снижение дозы следует начинать с вечернего приёма.

Глимепирид (Аморил) единственный представитель производных сульфанилмочевины 3-го поколения (2009 г). Терапия им обеспечивает управляемую гликемию, инсулина секретируется столько, сколько необходимо для достижения и поддержания нормального уровня глюкозы крови.

Профилактика резистентности к производным сульфанилмочевины.

Периодическая смена ЛС или назначение инсулина короткими курсами (у пациентов СД 2 типа повышает специфичность связывания инсулина с тканевыми рецепторами, усиливает эффект эндогенного инсулина и восстанавливает чувствительность к производным сульфанилмочевины).

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа, который не компенсируется строгой диетой;
- Комбинация с инсулином при обоих типах сахарного диабета (глипизид используют при СД 1 типа длительностью не более 5 лет).

Таблица 114 - Характеристика производных сульфанилмочевины

МНН	Максимальная суточная доза, г	Частота приёма	T50, часы	Начало эффекта	Длительность действия, часы	Метаболизм	Примечание
Толбутамид	1,5	2-3	5-6	1 час	6-12	печень	применяют при сопутствующей ХПН
Глибенкламид «золотой стандарт»	0,015	1-2	3-5	1,5 час	18-24	печень 50% почки 50%	при клиренсе креатинина <30 дозу снижают
Глипизид	0,045	1-2	3-7	от 30 минут	16-24	почки 88% ЖКТ 12%	при ХПН дозу снижают
Гликвидон	0,120	2-3	3-4	60-90 минут	8-18	почки 5% ЖКТ 95%	действие усиливает физическая нагрузка

Абсолютные противопоказания к монотерапии производными сульфанилмочевины:

- СД 1 типа;
- Тяжелые формы СД;
- Состояние прекомы и комы;
- Почечная и печеночная недостаточность;
- Лейкопения, тромбоцитопения;
- Предоперационная подготовка;
- Детский возраст;
- Беременность.

Относительные противопоказания к монотерапии производными сульфанилмочевины:

- Интеркуррентные заболевания;
- Поздние осложнения СД.

Побочные реакции:

- Аллергические кожные реакции: дерматит, крапивница;
- Нарушение функции печени: быстропроходящая холестатическая желтуха (после приема толбутамида);
- Диспептический синдром: анорексия, гиперсаливация, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея;
- Поражение костного мозга: агранулоцитоз (редко), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- Нарушение синтеза гормонов и увеличение объема щитовидной железы;
- Гипогликемические состояния (встречаются наиболее часто из всех ПР): при передозировке ЛС, недостаточном содержании углеводов в пище, прием алкоголя и лекарств, potenziрующих действие производных сульфонилмочевины (гипогликемическая кома встречается крайне редко).

Взаимодействие.

Усиливают сахароснижающий эффект: салицилаты, бутадиион, противотуберкулезные ЛС, левомецетин, тетрациклиновые антибиотики, циклофосфамид, β -адреноблокаторы.

Ослабляют сахароснижающий эффект: пероральные контрацептивы, аминазин, симпатомиметики, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, никотиновая кислота.

У некоторых пациентов, получающих ЛС производных сульфонилмочевины, при приеме алкоголя может развиваться антабус-алкогольная реакция.

Меглитиниды (глиниды).

Новый класс сахароснижающих ЛС: репаглинид (Прандикс, Глюконорм, Новонорм), натеглинид (Старлекс), меглитинид. Наиболее широко используется репаглинид.

Особенности глинидов по сравнению с пероральными ЛС производных сульфонилмочевины:

- на β -клетки инсулярного аппарата поджелудочной железы начинает действовать при уровне глюкозы в крови > 5 ммоль/л;
- эффективность выше;
- быстрое действие (5-10 минут), $C_{\max} = 40-60$ мин, подавляют постпрандиальную гликемию;
- более медленное истощение β -клеток;
- более 90% метаболитов выводится с желчью, можно использовать при почечной недостаточности.

Механизм действия.

Репаглинид – стимулирует высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Репаглинид быстро снижает содержание глюкозы в крови. Действует на специфические АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах β -клеток, вызывая деполаризацию кальциевых каналов с одновременным увеличением поступлением кальция, что стимулирует высвобождение инсулина и уменьшает выход глюкозы из печени. ЛС эффективно в виде монотерапии или в комбинации со стандартными сахароснижающими ЛС. В период между приемами пищи не отмечено повышения секреции инсулина. ЛС стимулирует β -клетки при уровне глюкозы 5 ммоль/л. Несколько эффективнее других ЛС и его действие наступает быстро.

Репаглинид быстро всасывается из ЖКТ, начало действия в течение 30 минут после приема, метаболизируется в печени, неактивные метаболиты выводятся с мочой (8%) и желчью (90%). T_{50} около 1 часа. Репаглинид показан при СД 2-го типа. Разовая доза увеличивается до 4 мг, суточная составляет 16 мг.

Режим дозирования: по 0,5 мг перед едой 3 раза в сутки. Увеличение дозы производится через 1-2 недели после начала лечения, ориентируясь на уровень глюкозы в крови. Доза может увеличиваться до 4-16 мг/сутки. Эффект выше при небольшой давности заболевания. Можно комбинировать с метформином и пролонгированным инсулином при сохранении гипергликемии на фоне приема репаглинида.

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа (монотерапия или в комбинации с метформином).

Репаглинид и натеглинид могут быть использованы при возникновении аллергии к производными сульфонилмочевины. Натеглинид имеет самый низкий риск развития гипогликемии, поэтому его также можно назначать пациентам с нарушением функции почек.

Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- сахарный диабет 1 типа,
- кетоацидоз,
- выраженное нарушение функции печени и почек,
- беременность,
- кормление грудью.

Побочные реакции:

- гипогликемия,
- нарушение остроты зрения,
- диспептические реакции (диарея, тошнота, рвота, запоры),
- аллергические реакции.

Взаимодействие.

Усиление гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении неселективных бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, салицилатов, НПВС, октреотида, анаболических стероидов, этанола.

Уменьшение гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь, тиазидных диуретиков, ГКС, тиреоидных гормонов, симпатомиметиков (при назначении или отмене этих ЛС необходимо тщательно контролировать состояние углеводного обмена).

Бигуаниды - относят к производным гуанина.

Делятся на две подгруппы:

- Диметилбигуаниды (метформин)
- Бутилбигуаниды (бутформин)

Механизм действия:

1. Бигуаниды увеличивают поглощение глюкозы мышечными клетками за счёт активации анаэробного гликолиза (расщепление глюкозы без участия кислорода с освобождением энергии и образованием молочной кислоты).

2. Под влиянием бигуанидов возрастает образование молочной и пировиноградной кислот в крови. Эти метаболиты уменьшают глюконеогенез (образование глюкозы и гликогена из молочной кислоты), гликогенолиз в печени (гидролиз гликогена до глюкозы), замедляют всасывание глюкозы в тонком кишечнике.

3. Бигуаниды тормозят липогенез и уменьшают содержание ТГ, ЛПНП, ЛПОНП в плазме крови, что способствует нормализации жирового обмена.

4. Бигуаниды обладают умеренным аноректическим действием, что способствует нормализации массы тела у пациентов при ожирении.

5. Бигуаниды антивируют фибринолиз и снижают риск тромбоэмболических осложнений у пациентов диабетом.

Бигуаниды эффективны только тогда, когда у пациента синтезируется собственный инсулин или когда он поступает извне.

Известно, что достижения компенсации СД 2 типа невозможно без нормализации тощачковой и базальной гликемии. На 2009 год метморфин (Глюкофаж) является единственным ЛС снижающим продукцию глюкозы печенью, кроме этого (в дополнение к вышесказанному) улучшает функцию эндотелия, уменьшает выраженность оксидативного стресса. Очень важно, что метморфин снижает инсулинрезистентность (ИР). Недавно появились сообщения, что использование Гальвус (видаглиптин; группа инкретинов) + метморфин в лечении СД 2 типа дает лучшие результаты снижения гликемии без увеличения массы тела, минимизирует риски гипергликемии и сердечно-сосудистых заболеваний (подробнее о видаглиптине смотри ниже).

Показания к применению:

- Монотерапия при легкой форме СД 2 типа.
- Бигуаниды + ЛС сульфонилмочевины при среднетяжелой форме СД 2 типа или у пациентов с повышенной массой тела.
- Бигуаниды + инсулин иногда применяют при СД 1 типа (уменьшают потребность в инсулине и нормализуют массу тела).

В США метформин (Глюкофаж) разрешен к использованию в педиатрической практике (у детей старше 10 лет).

Режим дозирования:

Бигуаниды принимают во время еды или после еды, 2-3 раза в сутки в зависимости от содержания глюкозы в крови и распределении углеводной нагрузки в течение суток (калорийности рациона питания).

Метморфин назначают во время или после еды по 0,5 г 3 раза в день или по 1,0 г 2-3 раза в сутки. После 15 дня дозу регулируют по гликемии и глюкозурии. Поддерживающая доза 1,0-2,0 г в сутки.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к ЛС (около 3% больных);
- Гипоксия тканей;
- Нарушение функции печени и почек;
- Кахексия;
- Недостаточность кровообращения;
- Острые воспалительные заболевания;
- Диабетическая кома;
- Кетоацидоз и/или лактацидоз;
- Беременность и лактация.

ЛС фенформина запрещены к использованию в большинстве стран мира. Связано это с тем, что у 0,25-4 человек из 1000 развивалась лактацидотическая кома (смертельный исход в 50% случаев).

Побочные реакции (встречаются у 3% пациентов):

- Лактацидоз (накопление молочной кислоты; наиболее опасная, но очень редкая побочная реакция);
- Диспептические расстройства: тошнота, рвота, анорексия, ощущение металлического вкуса во рту, диарея (встречаются наиболее часто из всех ПР);
- Аллергические реакции: фотосенсибилизация (быстро проходит);
- Нарушение функции печени: холестаз (↑ЩФ, ↑ГГТП), проходящий через 5-6 недель после отмены ЛС;
- Лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения (редко).

Взаимодействие.

Усиливают сахароснижающий эффект: производные сульфонилмочевины, акарбоза, инсулин, салицилаты, ингибиторы АПФ, циклофосфамид.

Ослабляют сахароснижающий эффект: ГКС, гормональные контрацептивы, адреналин, глюкагон, гормоны щитовидной железы, тиазидные диуретики, никотиновая кислота.

В 2008 году по решению международной и Американской диабетологической ассоциации метморфин назначается на этапе нарушения толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемии натощак в сочетании с изменением образа жизни.

Тиазолидиндионы (глитазоны).

Глитазоны - новый класс ЛС, усиливающих действие инсулина в мышцах, печени, жировой ткани (уменьшают инсулинрезистентность тканей), появившиеся последние 10 лет. Основной эффект глитазонов сводится к повышению чувствительности тканей к инсулину и поглощению глюкозы тканями, несколько снижает АД и благоприятно влияет на липиды крови.

К этому классу ЛС относят: пиоглитазон (Актос, Глюстин, Зактос), троглитазон, розиглитазон (Авандия, Роглит).

Эти ЛС вначале использовали для снижения концентрации триглицеридов в крови, а затем установили их гипогликемический эффект.

Механизм действия. Действие связано с активацией специфических ядерных рецепторов, вследствие чего происходит экспрессия генов, ответственных за метаболизм липидов и углеводов. Это приводит к уменьшению инсулинрезистентности тканей, улучшению захвата глюкозы и снижению содержания глюкозы и инсулина в крови. Так как ЛС действуют, стимулируя транскрипцию генов, их максимальный эффект достигается лишь через 2-3 месяца от начала терапии. Выявлено, что при лечении глитазонами отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,5-2%. Оправдана комбинация с другими пероральными средствами, в том числе с бигуанидами и инсулином. Если метморфин в большей степени подавляет глюконеогенез, то глитазоны повышают утилизацию глюкозы на периферии. Применение этих ЛС возможно приведёт к снижению смерти от осложнений СД 2 типа.

Пиоглитазон – селективный агонист рецепторов PPAR-γ и в меньшей степени - PPAR-α, которые играют основную роль в контроле метаболизма глюкозы и жиров в жировой ткани, мышцах и печени. Метаболизм пиоглитазона в печени происходит при участии основных изоферментов цитохрома P450 - CYP2C8 и CYP3A4. Почками выводится ничтожно малое количество пиоглитазона. Большая часть выделяется с желчью, как в неизменной форме, так и в форме метаболитов и выводится из организма с калом. Принимают внутрь в дозе 30 мг 1 раз/сутки. Длительность лечения устанавливают индивидуально. Максимальная доза при комбинированной терапии составляет 30 мг/сутки. Применение пиоглитазона у детей не рекомендуется.

Розиглитазон – селективный агонист ядерных рецепторов PPAR-γ, играющих ключевую роль в регуляции углеводного и жирового обмена. Розиглитазон предотвращает развития важнейшего патогенетического фактора СД 2 типа – инсулинрезистентности (ИР). Действие ЛС направлено на уменьшение ИР путем снижения уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, увеличения транспортеров глюкозы, подавления продукции глюкозы печенью, однако описаны переломы костей конечностей. Дозу ЛС и схему лечения устанавливают индивидуально. Суточную дозу используют в 1-2 приема, независимо от приема пищи. Начальная доза 4 мг/сутки. При необходимости через 6-8 недель лечения дозу можно увеличить до 8 мг/сут. Розиглитазон предотвращая развитие СД 2 типа на 60%, на 47% снижая риск инсульта при СД. Розиглитазон используют как патогенетическое лечение СД 2 типа (устраняет ИР). Он снижает риск развития осложнений СД 2 типа, нет риска развития гипогликемии.

Троглитазон не применяют для лечения пациентов в связи с гепатотоксичностью.

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа (монотерапия или в комбинации с ЛС сульфонилмочевины, метформином и инсулином).
- Впервые выявленный СД 2 типа с признаками ИР.

- СД 2 типа при неэффективности среднетерапевтических доз сульфаниламочевина или бигуанидов.
- СД 2 типа при непереносимости других сахароснижающих ЛС.

Противопоказания:

- Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый);
- Диабетический кетоацидоз;
- Беременность;
- Лактация;
- Повышенная чувствительность к ЛС.

Побочные реакции:

- Со стороны обмена веществ: возможно развитие гипогликемии (от слабой до выраженной).
- Со стороны системы кроветворения: возможны анемия, снижение гемоглобина и гематокрита.
- Повышение активности АЛТ (редко).

В последние годы появились данные о других значимых побочных реакциях пиоглитазона и розиглитазона - увеличение веса тела, повышение риска развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Из-за серьезных побочных реакций в настоящее время эти ЛС широко не используются, несмотря на их высокую эффективность.

Взаимодействие.

При одновременном применении пиоглитазона и пероральных контрацептивов возможно снижение эффективности контрацепции. Кетоконазол ингибирует метаболизм пиоглитазона в печени *in vitro*.

Ингибиторы α -гликозидазы (гликомодуляторы).

К этому классу ЛС относятся: акарбоза (Глюкобай, Акарбоза), меглитол (Глисет).

Механизм действия.

Ингибиторы альфа гликозидазы (**акарбоза**) замедляют переваривание и всасывание углеводов в кишечнике, способствуют планомерному поступлению углеводов в кровь после еды и уменьшению колебания гликемии в течение дня. Акарбоза практически не всасывается в ЖКТ. Системные побочные реакции встречаются редко. В связи с поступлением в толстую кишку большого количества углеводов, чем обычно, из-за активации бактериальной флоры возникает повышенное газообразование и метеоризм. Акарбоза обладает антигипергликемическим действием, а не гипогликемическим, поэтому нет риска снижения глюкозы ниже нормы.

Режим дозирования: внутрь, в начале приема пищи - по 25 мг 3 раза в сутки. Увеличение дозы до 50-100 мг 3 раза в сутки производится через 4-8-недельные интервалы и базируется на двух критериях - уровень глюкозы в крови через 1 час после еды и индивидуальная переносимость. Обычная доза взрослым массой тела 60 кг и менее – 50 мг 3 раза в сутки, массой тела более 60 кг – 100 мг 3 раза в сутки.

Показания к применению.

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии (курс которой должен составлять не менее 6 месяцев), а также при неэффективности комбинированного лечения производными сульфаниламочевина с низкокалорийной диетой. Так как данные ЛС имеют относительно низкую эффективность в снижении уровня глюкозы, то их используют только в качестве дополнения к другим сахароснижающим ЛС.

Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- диабетический кетоацидоз,
- цирроз печени;
- патология ЖКТ с повышенным газообразованием,

- грыжи больших размеров,
- выраженное нарушение функции почек,
- беременность, лактация.

Побочные реакции:

- ЖКТ: желтуха, абдоминальная боль, метеоризм, диарея.
- редко - спонтанное, транзиторное увеличение уровня АСТ и АЛТ.

Взаимодействие.

Усиливают эффект - производные сульфонилмочевины.

Уменьшают эффект - активированный уголь и другие кишечные адсорбенты, ЛС пищеварительных ферментов, содержащие панкреатин или амилазу.

Тиазидные диуретики, кортикостероиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция, изониазид и другие средства, вызывающие гипергликемию, значительно ослабляют специфическую активность акарбозы (возможна декомпенсация сахарного диабета).

Инкретины – инсулинотропные гормоны, секретирующиеся в желудочно-кишечном тракте и играющие важную роль в гомеостазе глюкозы. Инкретины увеличивают секрецию инсулина β -клетками и подавляют секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы.

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) ингибирует секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, уменьшает постпрандиальную гликемию, апоптоз β -клеток и стимулирует их пролиферацию, снижает аппетит и потребление пищи. В организме человека глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) быстро расщепляет под действием дипептидил-пептидазы-IV (DPP-4).

Агонисты рецепторов GLP-1 устойчивых к действию DPP-4: эксенатид (Баетта), лираглитид (проходит 3 фазу клинических исследований).

Эксенатид - полный агонист GLP-1 рецепторов, резистентный к DPP-4, обладает инсулинотропным, глюкозозависимым действием на β -клетки панкреас, улучшает 2-х фазную секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона α -клетками. При подавлении секреции глюкагона уменьшаются колебания постпрандиальной гликемии. Эксенатид имеет внепанкреатические эффекты: замедляет эвакуацию пищи из желудка, снижает аппетит, массу тела, АД и улучшает липидный профиль сыворотки крови. Полностью выводится путем клубочковой фильтрации. Как белок эксенатид не всасывается из ЖКТ, поэтому его вводят подкожно.

Показания к применению.

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и тиазолидиндионами.

Побочные реакции:

- ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, отмечен повышенный риск панкреатита.
- На фоне длительного лечения частота эпизодов тошноты снижается.

Ингибиторы DPP-4: ситаглиптин (Янувия, Merck&Co), видаглиптин (Гальвус, Новартис, проходит 3 фазу клинических исследований).

Ингибиторы DPP-4 снижают разрушение GLP-1 и постепенно увеличивают уровни эндогенного GLP-1 как натощак, так и после еды. Оба ЛС снижают уровень гликированного гемоглобина, не выявляют прибавки веса и побочных реакций со стороны ЖКТ. Эффект осуществляется благодаря физиологическим механизмам противо-диабетического действия, т.е. уменьшению ИР и восстанавливают функцию β -клеток панкреас. Ингибиторы DPP-4 поддерживают физиологическую концентрацию глюкозы в сыворотке крови в течение суток не только в постпрандиальном периоде, но и натощак. Предполагается, что ингибиторы DPP-4 участвуют в регуляции секреции инсулина и глюкагона (2004 г.). Уменьшается риск гипогликемии, снижается апоптоз β -клеток

панкреас и их неогенез у животных. Не исключается возможность замедлить и даже остановить прогрессирование СД 2 типа.

Ситаглиптин назначается внутрь. Имеет высокую эффективность, сопоставимую с агонистами рецепторов GLP-1. Задерживает опорожнение желудка. Подавляет секрецию глюкагона и уменьшает колебания постпрандиальной гликемии. Не влияет на аппетит и не снижает массу тела.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии в виде монотерапии или в комбинации с метформином, пиоглитазоном.

Побочные реакции: респираторные инфекции, кашель (возможно, из-за накопления брадикинина, который метаболизируется с участием дипептидилпептидазы-4), аллергические реакции. Имеются сообщения о повышенном риске панкреатита у пациентов, принимающих ситаглиптин. Со стороны ЖКТ очень редко отмечается тошнота и другие диспепсические расстройства.

Контроль эффективности и безопасности гипогликемических ЛС.

Клиническое действие: улучшение общего состояния, исчезновение жажды, сухости во рту, полиурии.

При проведении инсулинотерапии обязательны:

- анализ мочи по Зимницкому;
- гликемия натощак;
- глюкозурия в суточной моче;
- гликемический и глюкозурический профили 6-8 раз в сутки.

Для пациентов СД среднетяжёлого и тяжёлого течения критерии компенсации считают концентрацию глюкозы в крови в течение суток 7,15-9,9 ммоль/л или 6,05-8,8 ммоль/л (ортолуидиновый метод) и снижение суточной глюкозурии (не больше 5% сахарной ценности пищи). Оценка эффективности проводят в течение 1-3 месяцев.

При СД 1 типа глюкозу в крови измеряют не реже 3 раз в неделю в стационаре и не реже 1 раза в 2 недели амбулаторно. При СД 2 типа соответственно 1 раз в неделю в стационаре и не реже 1 раза в месяц в амбулаторных условиях.

Определение гемоглобина A_{1c} – самый надёжный критерий компенсации СД (обратно пропорционально степени компенсации).

Лекарственные средства гормонов щитовидной железы - это основные ЛС для заместительной терапии пациентов с гипотиреозом. Они могут быть животного (убой рогатого скота) и синтетического происхождения (левотироксин натрия (T_4), лиотиронин (T_3), их комбинация).

Лиотиронин (трийодтиронин 50) начинает действовать через 6-8 часов, быстро выводится из организма. Он в 4-8 раз интенсивнее левотироксина натрия, лучше всасывается из ЖКТ (до 95%). Он применяется при неотложных состояниях, но не для обычной заместительной терапии.

Левотироксин натрия (L-тироксин, баготирокс, эутирокс) – ЛС выбора для заместительной терапии гипотиреоза. $T_{1/2}$ составляет 7 суток. 80% T_3 образуется в результате периферического дейодирования тироксина (T_4), при назначении ЛС в крови повышается содержание обоих гормонов.

Показания к назначению:

- первичный и выраженный гипотиреоз;
- аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото);
- диффузный токсический зоб в стадии ремиссии с целью профилактики зобогенного эффекта мерказолила;
- узловатый зоб с явлениями гипотиреоза;
- рак щитовидной железы;
- диффузный нетоксический зоб.

Дозу тиреоидных гормонов подбирают индивидуально. Лучше начать с малых доз левотироксина (25 мкг), постепенно увеличивая до эффективной дозы (100-200 мкг). При показаниях для сочетанного назначения левотироксина и лиотиронина назначают комбинированное ЛС – тиреотон, тиреокомб и др.

Левотироксин назначают сначала по 12,5-25 мкг в сутки, средняя суточная доза 25-100 мкг, 1 раз в сутки за 20-30 минут до еды, поддерживающая доза 25-200 мкг/сутки. Тиреокомб: левотироксин 70 мкг, лиотиронин 10 мкг. Начинают с 1/2 таблетки в сутки, поддерживающая доза 1-4 таблетки в сутки.

Побочные реакции:

- аллергические реакции;
- тахикардия, повышение давления;
- редко - диспептические расстройства.

Антитиреоидные лекарственные средства.

Антитиреоидные лекарственные средства применяются при гиперфункции щитовидной железы. **Заболевания и состояния приводящие к гиперфункции щитовидной железы:** диффузный токсический зоб, узловой токсический зоб пожилых людей, аденома щитовидной железы, тиреоидит, прием йодсодержащих ЛС, в том числе и для проведения рентгенографического исследования. **Механизм развития** заключается в выработке антител к рецепторам тиреотропных гормонов в результате аутоиммунных нарушений. **Клиника гипертиреоза** - экзофтальм, потеря веса тела, непереносимость тепла, слабость, беспокойство и кардиальные симптомы (тахикардия, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, приступ стенокардии и др.).

Болезнь Грейвса - это патология щитовидной железы, выражающаяся в повышении ее функции. В этом случае потребление кислорода уменьшается. Это вызывает повышение возбудимости нервной системы. У пациентов имеется повышенный аппетит, но они худеют. У них неестественно выпученные глаза (экзофтальм) и нередко отмечается увеличение щитовидной железы.

Классификация ЛС ингибиторов гормонов щитовидной железы:

• Производные тиомочевины:

- пропилтиоурацил
- тиамазол (Мерказолил - табл. 5 мг, Тирозол)

• ЛС, содержащие йод:

- йодид калия (Йодид, Йодомарин, Йодостин)

Лечение гиперфункции щитовидной железы.

Производные тиомочевины уменьшают синтез тироксина и трийодтиронина в результате ингибирования фермента пероксидазы тироксина.

Производные тиомочевины имеют следующие особенности:

- большой латентный период, так как T_4 имеет очень большой $T_{1/2}$ (7 суток).
- короткий $T_{1/2}$, но они могут накапливаться в щитовидной железе. Это пролонгирует их эффект.
- производные тиомочевины метаболизируются в печени и выводятся почками.
- побочные реакции: тошнота, нарушение вкуса, аллергические реакции, агранулоцитоз (редко), гепатит, волчаночноподобный синдром и васкулит.

Дозу тиамазола устанавливается индивидуально. Начальная доза - 20-40 мг/сут в 2-4 приема, в зависимости от тяжести заболевания. После нормализации функции щитовидной железы (через 3-8 недель) применяют поддерживающие дозы – 2,5-10 мг/сут.

Йодиды ингибируют разрушение тиреоглобулина и выброс гормонов щитовидной железы в кровь. **Йодиды используются** только для подготовки перед операцией против тиреотоксикоза, так как они обладают сильным и быстрым, но очень коротким действием. **Побочные реакции:** кожная сыпь, увеличение слюнных желез, болезненность десен.

Карта экспертной оценки проведенной фармакотерапии (для студентов VI курса лечебного факультета)

I. Ф.И.О. пациента

Возраст, пол, № стационарной карты пациента

Дата курации с _____ по _____

Лекарственный анамнез: переносимость, эффективность

Клинический диагноз:

основной (перечислить критерии диагностики у курируемого пациента)

осложнения

сопутствующий

II. Клинико-фармакологическая характеристика назначенных основных ЛС

ЛС	% абсорбции	Связь с белками плазмы	T ₅₀	Действие		Приблизительная длительность фармакотерапии
				начало действия	максимальный эффект	

Групповая принадлежность ЛС	Механизм действия	Обратимые признаки болезни для контроля за эффективностью терапии
-----------------------------	-------------------	---

III. Режим дозирования лекарственных средств, разовые и суточные дозы, пути введения и кратность

IV. Клинико-лабораторные критерии эффективности назначенного ЛС

Название ЛС	Методы контроля конкретного пациента за эффективностью
-------------	--

V. Клинико-лабораторные критерии безопасности фармакотерапии

Название ЛС	Побочные реакции	Критерии контроля безопасности
-------------	------------------	--------------------------------

VI. Возможные взаимодействия назначенных ЛС:

«+» - синергизм

«х» - антагонист

«±» - индифферентное взаимодействие

VII. Заключение об эффективности и безопасности фармакотерапии за период курации пациента. Оценить стоимость фармакотерапии.

Список наименований лекарственных средств для выписывания рецептов студентами 6 курса лечебного факультета

Целью данного списка является отработка умений студентами 6 курса лечебного факультета выписывать рецепты при часто встречающихся заболеваниях в практике врача. В список включены в основном те лекарственные средства, которые производятся на территории Республики Беларусь. Рецепты выписываются в основном на непатентованные названия лекарственных средств.

Рецепты выписываются в тетрадь с соблюдением всех требований, которые предъявляются на данном этапе. на данном этапе.

01. Азитромицин	41. Дротаверин
02. Адеметионин	42. Железа сульфат
03. Активированный уголь	43. Зопиклон
04. Аллопуринол	44. Ибупрофен
05. Амброксол	45. Ивабрадин
06. Амиодарон	46. Изосорбида динитрат
07. Амлодипин	47. Изосорбида моонитрат
08. Амоксициллина клавуланат	48. Индапамид
09. Атенолол	49. Индометацин
10. Аторвастатин	50. Инсулин короткого действия
11. Атропин	51. Инсулин длительного действия
12. Ацетилсалициловая кислота	52. Ипратропия бромид
13. Ацеклофенак	53. Каптоприл
14. Ацетилцистеин	54. Кеторолак
15. Ацикловир	55. Кларитромицин
16. Беродуал	56. Клопидогрел
17. Бисакодил	57. Клофранил
18. Бисопролол	58. Ко-тримоксазол
19. Будесонид	59. Карведилол
20. Валсартан	60. Левотироксин натрия
21. Ванкомицин	61. Левофлоксацин
22. Верапамил	62. Лефлуномид
23. Верошпирон	63. Лизиноприл
24. Варфарин	64. Линкомицин
25. Гепарин	65. Лозартан
26. Гидрохлортиазид	66. Лоратадин
27. Глибенкламид	67. Мелоксикам
28. Глимепирид	68. Метопролол
29. Гликвидон	69. Метотрексат
30. Глюкозамин	70. Метформин
31. Дезлоратадин	71. Месалазин
32. Дигоксин	72. Метилпреднизолон
33. Дилтиазем	73. Моксонидин
34. Дигоксин	74. Монтелукаст
35. Диклофенак	75. Моксидомин
36. Дипиридамол	76. Морфин
37. Доксициклин	77. Нафазолин
38. Доксазозин	78. Нимесулид
39. Домперидон	79. Нистатин
40. Дроперидол	80. Нитроглицерин

81. Ницерголин	101. Трамадол
82. Нифуроксазид	102. Триметазидин
83. Норфлоксацин	103. Урсодезоксихолиевая кислота
84. Осельтамивир*	104. Фенотерол
85. Омепразол	105. Фенспирид
86. Панкреатин	106. Фенотерол/Ипратропия бромид
87. Пантопразол	107. Флупиртин
88. Парацетамол	108. Флутиказон
89. Пентоксифиллин	109. Фуросемид
90. Периндоприл	110. Хондрозамин Нео
91. Пирацетам	111. Целекоксиб
92. Преднизолон	112. Цефазолин
93. Римантадин	113. Цефалексин
94. Сальбутамол	114. Цефуроксим
95. Серетид	115. Цефиксин
96. Симетикон	116. Ципрофлоксацин
97. Спирамицин	117. Эмоксипин
98. Сульфасалазин	118. Эналаприл
99. Теофиллин	119. Эпинефрин
100. Тиотропия бромид	120. Эуфиллин

Литература

1. Авдеев, С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах / С.Н. Авдеев. – М.: Атмосфера, 2005. – 47 с.
2. Катцунг, Б.Г. Базисная и клиническая фармакология / Б.Г. Катцунг; пер. с англ. под ред. Э.Э. Звартау. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2007/2008. – 648 с.
3. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 59.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 976 с.
5. Клиническая фармакология: учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Гэотар – Медиа, 2004, 2008. – 1056 с.
6. Лоуренс, Д.Р. Клиническая фармакология: в двух томах / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт; пер. с англ. – М.: Медицина, 2002. – 478 с.
7. Люльман, Х. Фармакология: атлас / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн. – М.: Практическая медицина, 2018. – 384 с.
8. Машковский, М.Д. Лекарственные средства, 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2017. – 1216 с.
9. Нил, Майкл Дж. Наглядная фармакология: учеб. пособие для вузов / Майкл Дж. Нил; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 104 с.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Беларуси. – М.: Астра Фарм Сервис, 2013-2020.
12. Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. – М.: Астра Фарм Сервис, 2001-2020.
13. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» / Гл. ред. Г.Л. Вышковский – М.: ООО «РЛС» - 2013-2020.
14. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Brunton L.L. et al. - McGraw-Hill Medical, 12th Edition. – 2011.
15. Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung, A.J. Trevor. – McGraw-Hill Medical, 13th Edition. – 2015.
16. Tripathi, K.D. Essentials of Medical Pharmacology / K.D. Tripathi. – Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 7th Edition. – 2015.
17. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Williams [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021-3104.
18. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) / V. Regitz-Zagrosek [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 3165-3241.

Учебное издание

Конорев Марат Русланович
Курлюк Олег Валерьевич
Соболенко Татьяна Михайловна и др.

КУРС ЛЕКЦИЙ ПО
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
(под ред. М.Р. Конорева)

Учебно-методическое пособие

Редактор М.Р. Конорев
Технический редактор И.А. Борисов
Оформление О.Н. Рябова, С.Л. Макеенко
Компьютерная верстка О.Н. Рябова

Подписано в печать _____ Формат бумаги 60х84 1/16. Бумага типографская №2.
Ризография. Усл. печ. л. _____. Тираж _____. Заказ № _____.

Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.
Пр-т Фрунзе, 27, 210602, г. Витебск